

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1933

N°

THÈSE

620

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933

PAR

COMEAU-MONTASSE Léo

Né le 11 Février 1896, à Port-au-Prince (Haïti)

De l'intérêt d'un Examen Biochimique de la salive
dans un grand nombre
de Processus Physio-Pathologiques

Président : M. le Professeur Léon BINET

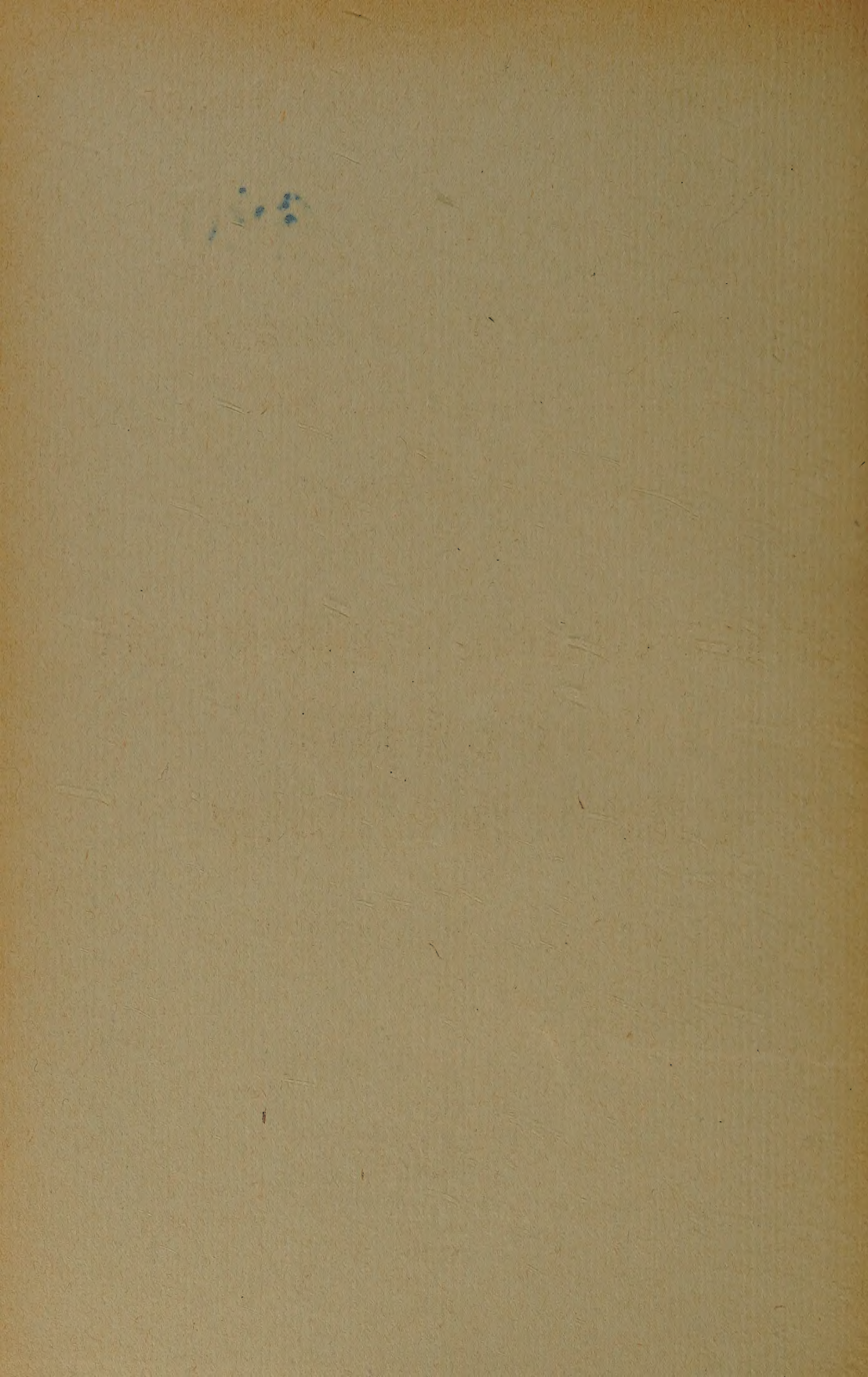
PARIS

LES PRESSES MODERNES

IMPRIMERIE

45, RUE DE MAUBEUGE

1933



UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1933

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1933

PAR

COMEAU-MONTASSE Léo

Né le 11 Février 1896, à Port-au-Prince (Haïti)

De l'intérêt d'un Examen Biochimique de la salive dans un grand nombre de Processus Physio-Pathologiques

Président : M. le Professeur Léon BINET

PARIS

LES PRESSES MODERNES

IMPRIMERIE

45, RUE DE MAUBEUGE

1933



Le Doyen. M. G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	Léon PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale ...	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée..	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	CUNEO.
	MARION.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale ...	SERGENT.
Clinique propédeutique	Léon BERNARD.
Clinique de la Tuberculose	

Clinique chirurgicale orthopédique de	MM.
l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
	{ VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiatrie	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	AUBERTIN.
Pathologie médicale	BENARD (Henri).
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Pathologie médicale	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale	CADENAT.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Obstétrique	ÉCALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Histologie	GIROUD.
Oto-rhino-laryntologie	HALPHEN.
Pathologie médicale	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBÉ (Henri).
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale	LIAN.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale	MOURE.
Anatomie Pathologique	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie	SÉZARY.
Pathologie expérimentale et comparée..	TROISIER.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.
Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERRER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	PROUST.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Stomatologie	FREY.
Education physique	CHAILLEY-BERT, agrège.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE, qui me porta, dès ma sortie de l'Institution, vers l'étude des Sciences, et en particulier de la Médecine ; et qui, jusqu'à la fin de sa vie m'en entretint l'idée ; et qui y veille encore sans doute, s'il faut en croire cette admirable comparaison de Victor Hugo, pour qui l'héritage, ce n'est pas autre chose que la main du père tendue aux enfants à travers les murs du tombeau ;

A MA MÈRE, qui au cours de mes voyages, m'a constamment accompagné et aidé de sa présence et de son affectueux dévouement ;

A MON FRÈRE AINÉ, VICTOR, Chevalier de la Légion d'Honneur, Croix de Guerre, qui, gérant très fraternellement en mon absence, mes intérêts laissés à Haïti, m'a permis de poursuivre mes études à Paris, sans inquiétude matérielle ;

A LA MÉMOIRE DE MES FRÈRES, MAURICE, mort à la Guerre, STÉPHEN, Croix de Guerre, et LUC, religieux, tous trois morts et inhumés en France ; et de MES FRÈRES ET SŒURS FABRE, EUGÉNIE, LUDOVIC, ANNIBAL, morts « au Pays »...

A MON FRÈRE NEMOURS, Croix de Guerre ;

A UNE AMIE devenue depuis des jours lointains, la compagne inséparable de mes rêves et de mes pensées ;

A MES NEVEUX ET NIÈCES ; et A MES SŒURS ALLIÉES ;

A MES NOMBREUX AMIS DE FRANCE, qui, dès ma première arrivée sur ce sol de France, m'ont introduit dans leur foyer et procuré ce bien, inestimable pour qui n'a connu la France que de très loin, d'y avoir pu de suite m'initier, non pas seulement aux admirables enseignements de mes Maîtres dans les grandes Facultés de Sciences et de Médecine, mais en même temps et surtout aux généreuses et nobles qualités de cœur de la « famille française ».

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR LÉON BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Necker

Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur R. WURMSER
du Collège de France

Qui m'a beaucoup aidé au moment
de la préparation de ma thèse.
Avec ma sincère reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE PARIS

A Monsieur le PROFESSEUR P. VINTREBERT

*Professeur d'embryologie et d'anatomie comparée
à la Faculté des Sciences*

Dont l'enseignement en Sorbonne a
eu sur ma formation scientifique une
grande influence.

A Monsieur le DOCTEUR MAURICE PARAT

*Chef des travaux pratiques d'anatomie comparée
en Sorbonne*

Hommage de mon attachement
sincère.

INTRODUCTION

L'importance des renseignements fournis par l'examen biochimique des humeurs n'est plus à démontrer aujourd'hui. Le sang et les urines sont étudiés quotidiennement, au cours de nombreux processus physio-pathologiques ; et la nécessité de leurs examens, en nombre de ces cas, est un fait qui s'impose même souvent pour éclairer un diagnostic ou guider le clinicien dans sa thérapeutique. Mais parmi ces procédés d'investigation, *l'examen de la salive* semble demeurer encore, jusqu'à ce jour, presque entièrement ignoré de la généralité des cliniciens. A telle enseigne que si nous ouvrons au hasard n'importe lequel des ouvrages les plus récents, où sont mis à la portée du médecin praticien, les différents procédés de laboratoire, on chercherait vainement la plus petite allusion à un examen de la salive, ce qui d'ailleurs, il faut le dire, s'explique dans une grande mesure quand on se rappelle que, pour la plupart des médecins praticiens, les *renseignements fournis* par la salive sont considérés encore jusqu'ici comme ne pouvant être que de deux sortes.

Ou bien, dans un premier cas, on a affaire à des *modifications* purement *quantitatives* et il s'agirait alors, soit d'une part, d'une diminution facilement perceptible et pouvant être indiquée par le malade lui-même, telles que assialie et sécheresse de la langue ; soit d'autre part d'une

augmentation anormale et de même aisément perceptible, réalisant la sialorrhée.

Ou bien enfin, il s'agirait plus exactement d'un trouble dans la composition biochimique de la salive ; et donc de *modifications qualitatives*, mais toujours d'une modification suffisamment perceptible de même par le malade, telle que : goût amer de l'iode, goût métallique de l'arsenic, goût sucré, goût fade, etc...

Même il est encore à remarquer que la multiplicité même des cas auxquels peuvent se rapporter ces différentes modifications en diminue souvent à l'avance la valeur, aux yeux du clinicien, au point de le détourner constamment, d'une plus attentive investigation. Ainsi nous savons qu'elles sont d'un nombre très grand les maladies au cours desquelles, par exemple, la quantité de salive *augmente*.

Cette augmentation, en effet, a lieu dans nombre de cas de paralysie agitante, ou d'atrophie musculaire progressive ou dans des cas de lésions de la moelle épinière, et d'autres états nerveux, tels que l'épilepsie, l'hystérie, et certaines maladies mentales. Elle l'est encore d'autant dans presque toutes les maladies du tube digestif ; voire toutes les affections de l'estomac, les nausées, les vomissements, de même dans toutes les affections irritatives de la muqueuse buccale, et l'on connaît à ce point de vue, la salivation qui se produit chez les enfants au moment de la dentition.

Disons enfin, d'une façon générale, que la salive augmente toutes les fois qu'une action réflexe se fait sentir sur le centre salivaire ou le pneumogastrique ; telle est même une notion qui aura été constamment utilisée dans nombre de procédés d'examen que nous aurons à revoir au

cours de ce travail, procédés pour recueillir une plus grande quantité de salive. Et disons aussi qu'en sens inverse, et d'une façon générale, la salive *diminue*, et est même arrêtée dans tous les cas où est paralysée la corde du tympan.

Mais il faut bien le reconnaître, il ne viendra à l'esprit du clinicien, dans aucun de ces cas, de demander à un examen de la salive, aucun renseignement précis, qu'il ne possède déjà, si ce n'est pour se fixer en d'autres fois sur la virulence de certains bacilles, qui peuvent être contenus dans la salive, ou sur certaines réactions qui en dépendent ; méthode d'examen des sécrétions buccales, qui est certes connue et appréciée depuis l'aurore de la médecine moderne. Et dans cet ordre d'idées, Sicard et Doffer n'ont pas manqué d'insister sur les réactions histologiques, fournies par la salive au cours des oreillons.

Aussi n'est-il nullement dans notre but ici d'insister une fois de plus sur l'utilité des renseignements qu'apportent à l'examen toutes ces modifications biologiques ou histologiques de la salive.

Mais, quant aux modifications quantitatives et qualitatives, dont il est question ci-dessus, des recherches poursuivies dans ces dernières années par un grand nombre de chercheurs parmi lesquels nous retrouverons les noms de Cl. Bernard, de Robin, Herzfeld, Boucheron, Binet, Morris, etc., sont venus au surplus nous apprendre, d'une part, que l'excrétion de nombreuses substances sapides, par la salive, ne peut pas toujours être affirmée aux seuls renseignements fournis par le malade, et encore moins par la seule observation du clinicien, cette élimination de substances sapides pouvant passer, en effet, totalement inaper-

que ; alors que dans d'autres cas, le malade au contraire a cru accuser des sensations très fortes de telles substances, qui ne se sont trouvées, à la vérité, nullement présentes dans les sécrétions de la bouche. Tel sera entre autre le cas de 34 malades examinés par MM. L. Binet et F. Rathery, dont un accusait une sensation sucrée, sans aucune présence de sucre dans la salive, alors que précisément les deux seuls malades, dont l'examen de la salive révélait la présence authentique de sucre, n'en avait accusé pourtant aucune sensation.

Et d'autre part enfin, il sera surtout démontré que dans nombre d'états pathologiques, où un examen de salive ne paraissait en rien s'imposer, des modifications symptomatiques, d'une valeur insoupçonnée, et prenant les caractères d'un renseignement *précis* ont pu être décelés par un examen biochimique de la salive, et qui ont aussitôt présenté un très grand intérêt à la fois pour le diagnostic de la maladie, pour sa pathogénie et sa thérapeutique.

Aussi, est-ce particulièrement de cet *examen biochimique* de la salive que nous nous proposons de démontrer le grand intérêt pratique dans ce travail ; lequel en conséquence, comportera cinq chapitres.

Dans le premier chapitre, nous traiterons de l'élimination dans la salive d'un grand nombre de substances chimiques, qui, dans un but thérapeutique, ou expérimental, sont artificiellement introduites dans l'organisme. Et nous essaierons d'en tirer quelques notions nouvelles d'ordre physiologique, sur le *pouvoir excréto-sécréteur des glandes salivaires*, en même temps que quelques notions pratiques pour la thérapeutique.

Dans le chapitre suivant (chap. II), nous étudierons la *recherche* dans la salive *du glucose* des diabétiques, et nous en profiterons de même pour dire un mot très bref de quelques faits qui s'y rattachent, comme par exemple des rapports du glucose et de l'acidité salivaire, ou encore des variations que subit le ferment amylolytique ; variations sur lesquelles L. G. Simon a apporté des renseignements très importants et qui sont d'un intérêt non moindre dans le diabète.

Nous traiterons ensuite de la *recherche de l'acide urique* dans la salive chez les uricémiques ; puis de *celle de l'urée* dans la salive au cours des affections du rein. Enfin dans le 5^e chapitre, nous exposerons quelques réflexions pratiques au sujet de la recherche de *la folliculine* et autres hormones sexuelles, dans la salive des femmes enceintes.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR LE POUVOIR EXCRETO-SECRÉTEUR VARIABLE DES GLANDES SALIVAIRES

La disposition anatomique et conformation structurale des *différentes glandes salivaires*, leur mode d'excrétion dans la cavité buccale, et la composition de la « salive mixte » qui résulte du mélange de leurs excréments diverses dans la cavité buccale, méritent au seuil de cette étude un rapide examen. Ces glandes en nombres correspondants pairs pour les types principaux, et en nombres variables pour les types secondaires, se répartissent en *glandes intrapariétales* et en *glandes extrapariétales*. Ces dernières, les plus importantes, comprennent : 1° les glandes parotidiennes, situées comme on sait, des deux côtés du maxillaire inférieur, en avant du sterno-cléido-mastoïdien et sous le ventre du digastrique ; 2° les glandes sous-maxillaires et 3° les glandes sublinguales. Quant aux glandes intrapariétales et dont la personnalité au cours de ce travail n'apparaîtra que faiblement, elles comprennent une infinité de petites glandes accessoires, disséminées dans les plis de la langue et de la muqueuse buccale.

Les *glandes parotidiennes*, qui sont au nombre de deux comme les deux autres types de glandes extrapariétales,

communiquent chacune avec la cavité buccale, par le moyen du *canal de Sténon*, dont l'orifice interne répond à la partie moyenne du collet de la première grosse molaire. La salive qu'elles excrètent (*salive parotidienne*) est aqueuse, claire, fluide comme de l'eau. C'est un liquide mobile, ne renfermant pas de mucine (donc en quelque sorte séreux) mais assez riche en ptyaline. La composition en temps normal serait d'après

	Hoppe-Seyler	Mitscherlich
Eau	993.25	889
Ptyaline, Matières organiques,	3.44	9
Extrait alcoolique		
Epithelium, Matières non dissoutes		
Sulfocyanate de potassium	0.30	0.30
Chlorures alcalins	3.40	5.00
Carbonate calcique		
Sels d'acides gras		
	1000.40	1003.30

Cette composition, comme on va voir, n'est pas en tous points indentique à celle des deux autres types principaux, tels que des glandes sublinguales et des sous-maxillaires.

Occupant, quant à elles, la région sus-hyoïdienne, immédiatement attenant à la face interne du maxillaire inférieur, et au-dessus de la portion moyenne du digastrique, ces dernières (*gl. sous-maxillaires*) communiquent avec la bouche par un court canal, le *canal de warton*, lequel débouche sur le plancher buccal à côté du frein de la langue, et porte le nom d'*ostium ombilicale*. La salive excrétée par les sous-maxillaires aurait une composition différente sui-

vant l'action réflexe du nerf dont l'excitation aura été surtout provoquée, et il sera bon de s'en rappeler au cours de ce travail. Suivant qu'il s'agit, dans leur cas, de l'excitation du sympathique, ou de celle de la corde du tympan, il aurait été reconnu depuis longtemps que l'on a ainsi une *salive sous-maxillaire* qui est blanchâtre, très épaisse, gluante, fortement alcaline, ou de préférence claire, simplement un peu filante et de réaction légèrement alcaline. Seule cette dernière renfermerait de la ptyaline, et quant au mélange de la sécrétion, provenant des glandes en temps normal, elle aurait en somme une constitution semblablement approchante de celle des parotides, avec en plus des traces de phosphates, de carbonates de magnésie et de chaux.

Quant à la composition de la *salive excrétée par les glandes sublinguales*, glandes situées tout en avant sur le plancher de la bouche et immédiatement en dedans de la symphyse mentonnière et du frein de la langue, cette salive ne différerait de celle des glandes précédentes situées en arrière dans la bouche que par sa teneur plus forte en principes fixes, de 25 à 100 pour 1.000. Excrétée en tout cas dans la cavité buccale ; d'une part, pour la *sublinguale principale*, par le *canal de Rivinus ou de Bartholin*, qui va s'ouvrir sur le plancher buccal en dehors de l'ostium ombilicale ; d'autre part, pour les glandes sublinguales *accessoires*, par de petits canaux débouchant sur le plancher buccal, au niveau de la caroncule sublinguale, *les canaux de Walter*, la salive ainsi parvenue dans la bouche provenant des sublinguales, se mêle aux différentes salives provenant des précédentes, pour constituer comme nous avons dit, ce que l'on nomme la *salive mixte*.

Ainsi, d'après cet exposé, il apparaît déjà que norma-

lement suivant le canal duquel on fait un prélèvement de salive, suivant même les réflexes que l'on a dû provoquer pour susciter cette salivation, ou suivant la technique, nous devons nous attendre à avoir dans certains cas, une salive d'une composition physico-chimique et même biochimique, en somme tant soit peu différente. C'est ainsi que d'après A. Robin, la moyenne des chlorures éliminés par la *salive provoquée* sous l'influence d'une injection de pilocarpine serait un chiffre bien plus élevé que celui qui a été donné pour la *salive spontanée*. Il aurait trouvé ainsi 1 gr. 40 pour 1.000 au lieu de 0,84. Nous nous retrouverons d'ailleurs en face de particularités tout à fait identiques quand nous parlerons au chapitre III de l'acide urique, puis surtout au chapitre IV de procédé de recherches de l'urée dans la salive des néphritiques.

Aussi disons de suite que ces *procédés et techniques* des prélèvements eux-mêmes vont paraître varier quelque peu suivant le but qu'on se propose, suivant qu'on procédera encore sur des glandes d'animaux sacrifiés au cours des expériences, ou que le prélèvement se fait directement à la clinique ou de par le malade. Ainsi, lorsque le prélèvement est fait sur des animaux de laboratoire ou que l'on se propose d'examiner séparément l'excrétion de l'une ou de l'autre des glandes extra-pariétales, on pourra alors recourir à l'un ou à l'autre des procédés suivants : (*Procédé d'Eberle* ou par infusion). On fait macérer pendant quelques heures le tissu d'une glande coupée en petits morceaux dans de l'eau, à une température de 38° à 40°, ou même à la température extérieure. — (*Procédé d'Eckard et Ordenstein*). On fait pénétrer dans la cavité buccale, par l'orifice du canal de la glande, dont on veut obtenir le

produit, l'extrémité d'un tube en communication, d'autre part, avec le récipient où l'on veut recueillir la salive ; et celle-ci est aspirée du canal de la glande dans le tube par l'aide d'une pompe aspirante adaptée à l'appareil. — Ou bien (*procédé de Cl. Bernard*) la salive est aspirée en appliquant directement sur l'orifice du canal de la glande, l'extrémité du tube élargie en forme de ventouse ; — (*techniques*) tout ceci pouvant encore avoir lieu à la suite d'une injection de pilocarpine, ou de phloridzine (G.R. Peace), dont on tient compte des effets variables connus, ci-dessus signalés.

Mais, faisons encore remarquer à propos que dans la *pratique courante*, l'examen bio-chimique auquel on est appelé à procéder, s'adressant exclusivement à la *salive mixte*, on se contente le plus souvent de recueillir la salive simplement à même la cavité buccale, en prenant seulement soin de certaines précautions qui seront indiquées avec les autres méthodes qui s'y rapportent, au fur et à mesure de leur exposé.

Les recherches entreprises suivant les procédés ci-dessus ont en tout cas abouti à montrer que, à part les quelques variations signalées ci-dessus à l'occasion de la salive provoquée, et reconnues susceptibles d'apparaître dans les proportions réciproques des principes fixes, la *composition moyenne* de la *salive mixte* se présente en temps normal, comme constante, et elle serait celle-ci suivant

Jacobowitsch Hamerbacher

Eau	995 pour 1000	994,20
Résidu sec	5,00	»

Ptyaline et albumine (mucus), dont il importe sans doute de com- ter l'urée 0,45 par 1000	}	2,09	Ptyaline 1,30
Corps gras et extractif alcoolique			
		traces	Mucine et Epithélium 2,20
Sulfocyanate de potassium (existant plutôt selon d'autres, sous forme de sulfocyanure)		0,07	
Chlorures de sodium et de potassium		0,84	0,04
Phosphate de soude		0,94	} 2,20
Sulfate de soude		traces	
Chaux et magnésie		0,04	

Il est cependant à signaler que parmi ces constituants normaux de la salive, le *sulfocyanure de potassium* qui n'y figure qu'exceptionnellement puisqu'on ne le rencontre dans aucune autre sécrétion de l'économie, — Cl. Bernard et Berzélius en avaient même mis en doute la présence constante dans la salive — a été de ce fait même l'objet de discussions et de recherches particulières. Découvert d'abord par Tréviranus, il a été ensuite étudié plus spécialement par Tiedmann et Gmelin. Berzélius et Cl. Bernard, ayant pu surtout le déceler à l'occasion de la carie dentaire, lui attribuèrent alors une origine pathologique. Mais c'est surtout à Longuet, que nous devons d'en admettre désormais la présence constante dans la salive, existence qu'il est en effet facile de mettre en évidence à l'aide d'une solution de perchlorure de fer ; le sulfocyanate avec le perchlorure de fer donnant constamment une coloration rougeâtre facilement reconnaissable.

On a pu donc ainsi savoir à l'heure actuelle que sui-

vant les individus et suivant les divers états pathologiques, le sulfocyanure de potassium présente des *quantités variables*. La quantité dans la salive des fumeurs, par exemple, est plus grande (0,012 %) que dans celle des non-fumeurs (0,004 %) ; ce qui en même temps n'a pas manqué de soulever des questions d'*intérêt pathogénique*, telles que : « N'y aurait-il pas un rapport entre ces excès de sulfocyanure de potassium et les lésions buccales attribuées au tabac ? ». Se basant par la suite sur des expériences entreprises *in vitro* avec des solutions de sulfocyanure de potassium à des titres divers, Hugenschmidt, cependant, a pu contredire cette hypothèse.

Mais si nous passons de là à l'étude des *substances étrangères* que l'on est susceptible de rencontrer dans la salive à la suite d'une introduction accidentelle de ces substances dans l'organisme, on peut dire que ces recherches sur le pouvoir excréto-secréteur des glandes salivaires ont abouti à nombre d'autres notions d'un intérêt pathogénique bien autrement important. C'est ainsi qu'un très grand nombre de lésions buccales à la suite de l'introduction dans l'organisme de nombre de substances peuvent maintenant être attribuées de même à l'*élimination de ces substances* par la salive. Tel il en est, par exemple, pour les lésions de stomatites, dont la stomatite mercurielle, et même de nécrose dentaire et maxillaire, produites à la suite de l'élimination par la salive de substances telles que des *sels de plomb, de phosphore, de mercure, d'arsenic*.

Signalons à propos que pour Maurice Nicloux, lorsqu'on a introduit de même expérimentalement une certaine quantité d'*alcool* dans l'organisme d'un animal, il est permis ensuite d'enregistrer simultanément une teneur en

alcool *plus élevée dans la salive* que dans le sang. Avec M. H. Roger, M. Léon Binet a semblablement noté qu'au cours de l'intoxication expérimentale par l'acide picrique, il en résultait de même *l'élimination des dérivés picriqués* par la salive.

Mais en plus de cet intérêt physiologique, pathogénique, qui s'attache à l'élimination par la salive d'un certain nombre de dérivés alcooliques, de métaux, ou de sels métalliques, il faut encore noter que cette étude, du pouvoir excréto-secréteur des glandes salivaires vis-à-vis d'autres substances telles que les iodures, les sels de fer et les sels alcalins, semblent surtout aboutir à des *indications thérapeutiques* sur le mode d'action ou d'administration de ces substances dans l'organisme. Tel aura été entre autres le cas de l'élimination dans la salive du *chlorate de potasse*, dont Isambert a pu expliquer comme suit, le mode de comportement dans l'organisme à la suite de son administration. D'après cet auteur, le chlorate de potasse que l'on administre *per os*, commence par agir localement sur la muqueuse buccale. Puis avalé, il est ensuite absorbé par l'estomac, puis il est éliminé par les glandes salivaires pour être absorbé de nouveau et éliminé encore une fois. Ainsi de suite. D'où il résulte que le meilleur moyen de tenir la muqueuse buccale en contact permanent avec ce médicament, et donc d'en faire durer l'effet sur la muqueuse, dans les différents cas d'angine et de stomatite, c'est de l'administrer en potion et non en gargarisme. Mais on peut dire encore que par ce même procédé de réabsorption continue par suite de réélimination perpétuelle par la salive, tout médicament susceptible d'être éliminé en grande partie par la salive, est appelé de cette

sorte à faire durer, bien au delà du temps de son administration et de son passage dans le sang, son effet thérapeutique visé sur l'organisme.

Or, MM. Ameuille et Sourdcl viennent à leur tour de montrer une égale élimination constante par la salive pour l'*iodure de potassium*. De même, plus récemment encore, M. Boggino, expérimentant sur des cobayes, vient aussi de démontrer cette même élimination par la salive pour des *sels de bismuth*, de *calcium* et de *fer*. Ce qui nous permet à notre tour de nous expliquer un peu le mécanisme de l'action prolongée habituelle de ces substances sur l'organisme.

Notons cependant que ce rôle de la salive dans l'*élimination des sels de fer* avait été déjà mise en évidence depuis longtemps par Cl. Bernard. Ayant constaté que la quantité de ce sel excrété par la salive demeurait à peu près constante, même à la suite de très fortes doses injectées dans l'appareil circulatoire, cet illustre savant porta successivement son attention sur nombre de types de sel de fer, et il put ensuite affirmer que parmi les sels de fer examinés, ce serait l'*iodure de fer* qui passerait le plus facilement dans la salive ; ce qui fit penser à Vulpian que sans doute est-ce l'iode associé au fer, qui force ainsi ce dernier à traverser les parois des culs de sac des glandes salivaires, et il devait en être de même pour le passage du fer au travers des parois du tube digestif. D'où cette conception qui fut longtemps admise en thérapeutique que l'*iodure* est la meilleure forme sous laquelle on peut administrer le fer dans l'organisme.

Mais un autre *intérêt thérapeutique* d'ordre plus pratique encore s'attache aux recherches récentes de M. Bog-

gino. Cet auteur a montré que le *mercure injecté* sous forme de mercure-phénoldisulphonate de sodium et de cyanure avait de même la propriété d'être éliminé surtout dans la salive. Il a pu les mettre ensuite en évidence, après recueil de la salive, à l'aide d'une réaction sulfhydrique activée grâce à une solution fraîche à 10 % de sulfure d'ammonium. Mais déjà M. A. Obbregia avait pu nous montrer précédemment le passage dans la salive du *néosalvarsan*. Or, nous connaissons tous le pouvoir thérapeutique de ces sels de mercure sur la syphilis. N'en pourrait-on déduire certaines indications pratiques de leur emploi préférentiel, quand on vise par exemple à stériliser la bouche d'un malade de la présence de ses plaques muqueuses syphilitiques ?

L'élimination par la salive de *substances alcaloïdes*, telles que la *strychnine* et l'*arécoline*, vient également d'être démontrée expérimentalement par K.-J. Huber. Nous en devons signaler surtout les recherches suivies chez l'homme par René Fabre sur l'élimination par les glandes salivaires des *sels de quinine*. En se basant sur la fluorescence de ces sels, René Fabre a pu faire sur leur mode d'administration les remarques suivantes : Dans le cas d'administration par la bouche de 0 gr. 50 de sulfate basique de quinine, cet alcaloïde a pu être décelé pendant cinq jours dans la salive grâce à la fluorescence ; après administration de cette même quantité par suppositoire, l'essai qualificatif a été positif pendant quatre jours dans la salive. D'où il résulte ici que l'emploi de la quinine comme suppositoire doit sans doute avoir sur les malades auxquels on l'administre un effet moins prolongé à dose égale, qu'administré *per os*.

Disons à ce propos que l'une des *applications utiles* les plus *curieuses* de l'élimination salivaire des alcaloïdes, c'est celle qui en a été faite depuis quelque temps quant au dépistage du doping des chevaux de course. On sait en effet que divers alcaloïdes (*strychnine, cocaïne, héroïne*) ont été administrés dans plusieurs cas, par ingestion ou injection à l'animal qui devait courir peu de temps après. Or il suffit aujourd'hui de recueillir la salive du cheval avec des gants et de la gaze, pour effectuer dans le liquide qui va ensuite imprégner ces objets, la recherche des alcaloïdes (*méthode de Strass-Otto*) et découvrir ainsi les fraudeurs.

Ainsi l'intérêt physio-pathologique multiple qu'apportent les recherches, qui ont été instituées sur le pouvoir éliminateur des glandes salivaires vis-à-vis d'un très grand nombre de substances minérales et organiques, artificiellement introduites dans l'organisme, est désormais un fait indiscutable.

Mais la question de savoir quel était le *rôle respectif* exact des *différents types de glandes salivaires* dans ces éliminations ne devait manquer d'être posée. Car rappelons-nous ce que nous écrivions plus haut à ce propos : que telles de ces différentes glandes passent pour être plutôt *séreuses*, exemples les glandes parotidiennes, et telles autres plutôt *muqueuses*, exemples les sublinguales et toutes les intrapariétales. Dans leur pouvoir excréto-secréteur, les premières, vis-à-vis des différentes substances ensuite retrouvées dans la *salive mixte*, auraient-elles, partant, une action vectrice plus grande que les autres ?

A cette question d'un si grand intérêt physiologique, M. Boggino, dans ses recherches récentes sur le cobaye

dont il a été déjà question au cours de ce chapitre, s'est attaché d'une façon particulière à apporter une réponse. Examinant attentivement, à la suite des différentes injections de sels métalliques, les îlots cellulaires excréteurs et les segments excréto-secréteurs des différentes glandes salivaires, M. Boggino nous a en effet montré que l'élimination *des sels métalliques* rejetés par voie salivaire se fait *surtout par les glandes salivaires séreuses*. Grâce à une méthode propre employée, que nous exposons plus bas, il lui a été aisé de retrouver les grains métalliques en question encore présents tant dans les cellules des canaux excréto-secréteurs de ces glandes séreuses que dans leur hystiocytes péricanaliculaires. Au contraire, les glandes muqueuses ainsi que la portion muqueuse des glandes mixtes, se sont trouvées dans le même temps ne contenir qu'une quantité restreinte de grains métalliques excrétés.

Un fait assez significatif dans le même ordre est du reste à noter à l'examen des glandes séreuses, c'est que toutes les fois que la quantité de sels injectés a été très importante, on peut trouver des granulations métalliques même dans certaines cellules acineuses, qui dans ce cas, sont toujours atteintes d'altérations dégénératives.

Rappelons pour finir que les sels métalliques et autres employés dans ces recherches ont été des sels de mercure, dont le cyanure, des sels de calcium, dont le carbonate, des sels de fer, dont le citrate et le lactate ; la *méthode de recherche* pour les sels de mercure, une réaction appropriée d'acide sulfhydrique ; la méthode de recherche pour les sels de fer, celle du bleu de Prusse ; et quant aux *préparations bismuthiques* employées, elles ont été en l'occurrence de *trois types*, dont le bismuth colloïdal, des

suspensions huileuses d'iodobismuthates de quinine et un sel soluble, le trioxybismuthobenzoate de soude. Enfin méthode d'investigation employée pour ces dernières : la méthode de Léger, telle qu'elle est exposée par Kermayer et Christeller.

En somme, comme il a été démontré déjà depuis bien avant pour les sels de fer, de calcium, pour les sels alcalins, puis plus récemment pour les alcaloïdes, strychnine, quinine, etc..., nous voyons que la salive est également un émonctoire puissant des sels de mercure, d'arsenic, de bismuth et que cette connaissance nous permet un nombre d'applications utiles de tous genres, notamment des applications physiopathologiques et thérapeutiques. Nous allons voir maintenant que ce double intérêt clinique, pathogénique et thérapeutique des examens de la salive s'est encore révélé d'une façon indéniable dans l'étude du diabète.

CHAPITRE II

LA RECHERCHE DU GLUCOSE CHEZ LES DIABÉTIQUES PAR L'EXAMEN DE LA SALIVE

Le tableau clinique du diabète, écrit M. F. Rathery, comprend deux ordres de symptômes : 1°) Ceux fournis par l'examen clinique au lit du malade, *signes cliniques proprement dits* (qui peuvent se distinguer en petits signes et en grands signes, lesquels eux-mêmes au nombre de quatre : polydipsie, polyphagie, polyurie, glycosurie) ; 2°) Ceux donnés par une étude approfondie de l'état de nutrition du malade (notamment de sa capacité d'assimilation des hydrates de carbone) et qui résultent d'examens souvent délicats (dosage, pesée, recherches chimiques, etc.), ce sont les *symptômes de laboratoire*. Les premiers permettent au médecin de reconnaître le diabète, les seconds indiquent à quelle variété de diabète on a affaire et quel pronostic il faut poser, quelle thérapeutique il faut suivre.

Aussi bien, pour ce qui concerne sa *définition* et sa *pathogénie*, le diabète, qui était considéré autrefois comme provenant d'une hyperproduction du sucre dans l'organisme, par suite d'une perturbation de ses fonctions glycogéniques, n'apparaît plus de nos jours que l'aboutissement d'un certain nombre d'états morbides complexes,

relevant en fin de compte d'un ralentissement de la nutrition et d'une viciation dans l'assimilation des hydrates de carbone. Nous savons au surplus que cette viciation se présente comme la forme la plus accentuée de l'insuffisance glycolytique, et qu'elle peut avoir sa source d'origine au niveau d'une des glandes digestives principales, notamment du pancréas (diabète pancréatique), ou du foie (diabète hépatique), etc. Ainsi, par le fait même qu'il brûle mal le glucose sanguin, le diabétique présente une augmentation de la teneur du sang en sucre. Et ce sont les données fournies par les dosages et recherches chimiques, concernant cette *hyperglycémie*, qui révèlent surtout au clinicien le degré de ralentissement nutritif du sujet, sa capacité d'assimilation des hydrates de carbone et la thérapeutique qu'exige son état.

Une fois reconnues l'existence possible d'un diabète, grâce à ses signes cliniques proprement dits, et même la variété (arthritique générale ou glandulaire, pancréatique ou hépatique, léger ou grave, etc...), à laquelle il appartient, on voit donc quelle *importance* considérable *prennent* aux yeux du clinicien *les indications* apportées *par les examens de laboratoire*. Connaissant d'une part, la quantité d'aliments ingérés par le malade, et d'autre part, la quantité de sucre qui s'en produit parallèlement dans le sang, il possède là, en effet, tout ce qu'il lui faut d'ordinaire pour déduire la capacité d'assimilation hydro-carbonée du sujet et la diététique qui lui convient. Or ce glucose produit anormalement et en excès dans le sang, n'y demeure pas, il s'élimine à l'extérieur. Aussi pour juger de son excès dans le sang, à défaut d'un examen direct du sang, d'ailleurs souvent impossible, à quel autre symptôme de labo-

ratoire s'adresser en ce cas sinon aux *voies d'élimination* habituelles de ce glucose, c'est-à-dire à un examen de l'urine ?

Mais, outre que l'*urine* a été depuis longtemps reconnue n'être *pas la seule voie* d'élimination du glucose sanguin, des recherches nombreuses de Lépine, d'Achard et de ses collaborateurs sont venues nous apprendre ce fait troublant qu'*il n'y a pas toujours corrélation forcée entre le sucre du sang et celui des urines*. En injectant sous la peau 15 milligrammes de phlorizine, Achard et Delamare ont en effet provoqué au bout d'une demi-heure chez le chien une glycosurie, qui a duré trois heures et demie ; 50 milligrammes ont amené une glycosurie de 14 grammes qui a duré six heures. Or, l'animal phloriziné n'a pas d'hyperglycémie, alors que sa glycosurie est intense.

Aussi, de bonne heure, en dehors de cet examen de l'urine, auquel se borne encore la grande généralité des praticiens, de nombreux physiologistes ont-ils cherché à savoir si un examen des autres voies d'excrétion, notamment de *la salive* n'était pas en mesure d'apporter des renseignements autrement précis et de grande valeur. C'est ce à quoi se sont attachées ces nombreuses recherches concernant la présence possible du glucose dans la salive des diabétiques, et dont nous devons nous occuper. Mais cette étude d'une élimination possible du glucose dans la salive ne paraît pas pouvoir se séparer de celle de certaines propriétés essentielles de la salive, et dont il importe auparavant que nous disions quelques mots.

Nous venons de voir, en effet, au précédent chapitre, que la salive contient normalement un principe actif : la ptyaline, et dont le rôle fondamental dans la digestion

buccale, si l'on peut dire, est de transformer les matières amylacées, et d'en produire précisément du sucre (de la maltose). Cette connaissance risque donc d'introduire ici peut-être une confusion, qui ne peut être évitée que par une *étude* rapide, *préalable*, du *pouvoir amylolytique* de la salive normale et pathologique.

Et tout d'abord la salive, en temps normal, contient-elle du glucose ? Et si ce n'est pas un produit direct de sa sécrétion, ce glucose peut-il prendre parfois directement naissance à même la bouche, sous la propre influence de son ferment amylolytique ? Préoccupons-nous d'abord de la seconde question.

Si, grâce à la *méthode conseillée par G. B. Allaria* (de Turin), nous recueillons dans les premiers jours de la naissance, la salive sécrétée par les glandes salivaires du nouveau-né, nous sommes à ce point de vue en mesure d'obtenir des renseignements intéressants. On se sert dans ce but d'un appareil composé d'une éprouvette, d'un diamètre d'environ 2 centimètres, fermé hermétiquement avec un bouchon en caoutchouc à deux ouvertures traversées par deux tubes de verre. En dehors du bouchon, les deux tubes sont courbés, à angle droit, l'un étant en rapport avec une pompe aspirante à eau, l'autre en communication avec un petit embout de porcelaine, placé dans la bouche de l'enfant.

Grâce à cette méthode, à la faveur de laquelle il est facile d'obtenir en 15 à 20 minutes quelques centimètres cubes de salive, G. Finizio, d'une part, a pu nous démontrer que le *pouvoir amylolytique de la salive normale* augmente progressivement des premiers jours de la vie jusqu'au douzième mois. Il devient alors double de ce qu'il

était dans les 15 premiers jours et reste un peu inférieur à ce qu'il sera vers deux ou trois ans. Mais à partir de cet âge, il importe d'ajouter que le pouvoir amylolytique de la salive va demeurer à peu près stationnaire en temps normal pour la durée de la vie.

Des études entreprises au surplus sur les *variations pathologiques de ce pouvoir* amylolytique de la salive du fait de la ptyaline, — dont l'existence constante, répétons-le, n'est plus à mettre en doute à l'heure actuelle, ainsi qu'il en fut du temps de Cl. Bernard — ont même abouti, d'autre part, à cette notion ici de première importance, que ce pouvoir ne varie qu'à peine dans le diabète, dont nous nous occupons présentement. Et même s'il lui arrive de varier, s'il faut en croire les recherches à ce sujet fort intéressantes de Romaro, de Schlesinger, de Wissel et L.G. Simon, il ne varie que dans le sens de la *diminution*.

Nous voyons donc qu'en aucun cas, à l'occasion de sucre décelé en quantité dans la salive d'un diabétique, nous ne serons autorisés à invoquer une réaction d'activité supplémentaire quelconque du ferment amylolytique, pour dire que cette matière sucrée présente dans la salive, y aurait pris directement naissance sous la propre influence de sa ptyaline suractivée.

Il faut signaler cependant que, d'après quelques physiologistes (voir Gley, *Traité de Phys.* p. 189), la salive, en plus de son amylase, contiendrait en petite quantité de la *maltase* qui pourrait agir sur une portion de la maltose produite sous l'influence de la ptyaline, et donner lieu, en l'absence de toute hyperglycémie, à la formation, à même la bouche, d'un peu de glucose. Voici donc, d'après ces physiologistes une nouvelle *cause d'erreur*, qui, à l'examen

de la salive d'un malade, serait en ce cas de nature à faire croire à une gluco-sialorrhée, qui n'existe pas.

Mais, empressons-nous encore une fois de dire que c'est, même alors, une cause d'erreur qu'il aura été toujours *facile à éviter*, en utilisant pour les prélèvements de la salive mixte à analyser dans ce cas, les *précautions* suivantes : La cavité buccale, avant tout prélèvement, sera débarrassée de toute présence possible d'amidon, d'amylase et de maltose, à l'aide d'une solution acide appropriée, la fermentation ptyalinique salivaire ne pouvant se produire en temps normal qu'en milieu neutre ou alcalin.

Toutes ces précautions étant prises, nous voici donc désormais en mesure de dire, toutes les fois que nous décelerons dans la salive la présence du glucose, que ce glucose, n'existant pas en temps normal dans la sécrétion salivaire, doit provenir, partant, soit d'une sécrétion propre anormale des glandes (diabète salivaire), soit d'une excrétion (ou élimination) de glucose sanguin (manifestation d'une hyperglycémie diabétique). Et sans doute pour achever de donner toute sécurité à ces recherches, les prélèvements de salive, faits en ce but, demanderont-ils encore des fois à être portés directement au niveau des orifices des canaux salivaires, ainsi que préconisés par Cl. Bernard.

Or, tout ceci étant sauf, Cl. Bernard précisément, à qui l'on doit les premières recherches dans ce sens, avait cru pouvoir affirmer que le glucose ne passe pas dans la salive ni chez des individus normaux, quand introduit artificiellement dans la circulation, ni chez les diabétiques, où il existe comme on sait, d'une façon constante, en quantité allant dans la plupart des cas au-delà de 2 p. 1.000, taux à partir duquel, selon Lépine, il passe dans les urines.

Aussi cette opinion si nettement négative de Cl. Bernard a-t-elle prédominé longtemps en physiologie et en pathologie. Renforcée par la suite par des recherches successives, tant expérimentales que cliniques, de chercheurs tels que Bouchet, Frerichs, Mosler, H. Robin et Simon, cette question d'une élimination possible du glucose du sang des diabétiques par les voies salivaires, avait même été, on peut dire, presque abandonnée.

D'autres chercheurs, cependant, tels que Lehmann, Masse, Pavy, Jordéo, Koch, puis Verneuil, déclaraient avoir pu observer, quant à eux, le passage, en *certain cas*, du sucre dans la salive ; ce qui avait fait penser à Lecorché que sans doute ces divergences s'expliqueraient dans une grande mesure par les altérations que peut subir le glucose en s'éliminant. Mais nous venons de dire ci-dessus ce qu'il fallait penser, selon nous, de ces hypothèses des altérations possibles de la salive du diabétique.

Aussi des physiologistes modernes ne devaient pas manquer de s'attacher une fois de plus à ce délicat problème. Nous insisterons particulièrement sur celles de MM. Rathery et Léon Binet, de M. Mestrezat, et M. Lisbonne, en France, de MM. Carlson, Ryan, et des auteurs italiens Ferrannini, Pelligrino, etc... Car nous croyons pouvoir dire, grâce à leurs recherches convergentes, que l'élimination salivaire du glucose des diabétiques, paraît un fait à l'heure actuelle définitivement acquis. *Le sucre en excès dans le sang des hyperglycémiques passe dans la salive dans certaines conditions.*

Nous allons voir maintenant précisément que cette connaissance nouvellement acquise présente également pour nous, en la question du diabète : 1° un *intérêt clinique*,

comme moyen de diagnostic ; 2° un *intérêt thérapeutique*, pour guider la diététique, et 3° un *intérêt pathogénique*, comme révélant l'existence possible d'un diabète salivaire.

Et tout d'abord, 1° *comme moyen de diagnostic*. Sur les 34 différents cas de diabète, qui avaient été examinés avec toutes précautions requises par MM. F. Rathery et Léon Binet, signalons tout de suite ce fait que les deux d'entre eux dont la salive a présenté un fort pouvoir réducteur à la liqueur de Fehling, n'en avaient accusé cependant, ainsi qu'on serait tenté de s'y attendre, aucune sensation sucrée dans la bouche. Ne sommes-nous pas trop enclins à penser, en effet, quand il s'agit de l'examen de la salive au lit du malade, que nous tenons dans les sensations gustatives du malade une base de contrôle suffisante pour juger des modifications, tant qualitatives que quantitatives, que présente alors la salive ?

Or, précisément, parmi ces 34 diabétiques examinés, en plus des deux malades ci-dessus, dont l'exemple en l'occurrence est déjà assez convaincant, il y a encore que tel malade qui spontanément parlait d'un goût sucré de la salive, avait au contraire une salive sans pouvoir réducteur. Signalons au besoin que, pour G. Japelli et G. d'Er-rico, ce ne serait pas le sucre simple ou glucose qui passe dans la salive, mais plutôt le saccharose, sucre à plus forte saveur, qui y est le plus facilement excrété, ce qui en ce cas, ne ferait que confirmer la conclusion, qui déjà découlait des faits observés ci-dessus.

C'est que : 1°) Seul un examen biochimique de la salive est en mesure de nous fournir des renseignements précis sur les modifications qualitatives pathologiques, voire

pathognomoniques que subit la salive, — et par le fait même que le sucre des diabétiques peut s'éliminer dans la salive, nous voyons encore que : 2°) l'examen de la salive doit être fait chez le diabétique toutes les fois qu'un examen de l'urine aura été impossible. Et ceci va encore se révéler davantage à nous dans les expériences suivantes :

A un chien de 33 kilos, anesthésié au chloroforme, MM. Rathery et Léon Binet ont injecté dans la saphène une solution de 35 pour 1.000 de glucose ; injection faite en un quart d'heure. Un quart d'heure après le début de l'injection, on introduit dans la saphène 10 milligrammes de pilocarpine. La salive est sécrétée en abondance, ne réduisant pas d'abord la liqueur de Fehling. Mais une heure après le début de l'expérience, la salive éliminée réduit la liqueur de Fehling et cela, après défeccation par le sous-acétate de plomb. Il est seulement à noter que l'élimination du glucose mise alors en évidence apparaît seulement après l'élimination rénale. Mais cela ne semblerait-il pas indiquer que l'apparition d'une gluco-sialorrhée se présente mieux encore qu'une glycosurie, comme la preuve dans tous les cas d'une hyperglycémie déclarée ?

Dans la deuxième expérience ci-dessous empruntée à MM. Achard, Ribot et Léon Binet, l'intérêt primordial comme moyen de diagnostic, que peut présenter un examen de la salive chez les diabétiques, va encore mieux réapparaître. Car il s'agit d'un chien de 12 kilos ayant subi l'extirpation totale du pancréas et donc présentant en quelque sorte, l'état physio-pathologique d'un « diabète pancréatique » grave. Le chien est amaigri : glycosurie marquée ; 3 grammes de sucre par litre de sang. On injecte alors de la pilocarpine à l'animal ; la salive s'écoule

abondante avec dès les premiers temps, un pouvoir réducteur particulièrement net.

Mais rapprochons de suite de ces deux observations expérimentales, un certain nombre de cas cliniques fort curieux, et que nous devons aux recherches des auteurs italiens Ferrannini et Pellegrino. L'examen bio-chimique de la salive fait en ces cas va même se révéler comme un *complément indispensable dans certains cas des examens d'urine* : le cas rapporté par Ferrannini est celui d'un malade qui, depuis plusieurs mois, présentait les symptômes généraux d'un diabète grave, tels que : asthénie, amaigrissement, polydipsie, polyurie, *sans* toutefois présenter *trace de sucre dans les urines*. On eût pu donc penser à ce moment à une absence parallèle de toute hyperglycémie si l'on ne s'était fié qu'à un examen d'urine. Un autre symptôme cependant prédominait : une sialorrhée si copieuse que l'on observait l'émission de plusieurs litres de salive au cours des vingt-quatre heures. L'auteur a alors trouvé que la *salive renfermait une proportion* de 1 à 2,5 pour 100 de sucre. Dans le cas, par contre, du diabétique signalé par M. Pellegrino, il s'agit d'un malade présentant plutôt une glycosurie élevée. Mais cette *glycosurie alternait* avec une sialorrhée abondante et *présence de sucre dans la salive*.

Voici donc deux cas bien nets d'examens de la salive pratiqués chez des diabétiques notoires, et qui précisément en regard d'examens d'urines qui furent faits dans les mêmes temps, nous démontrent encore davantage combien seul un examen complémentaire de la salive aura permis d'affirmer dans ces cas, l'existence *constante* d'une hyperglycémie.

Or si nous rapprochons maintenant ces faits des deux expériences ci-dessus de MM. F. Rathery et Léon Binet, nous voyons en second lieu, qu'en plus d'un intérêt très grand au point de vue de la précision du diagnostic, il y a également un *intérêt pathogénique* à faire appel dans certains cas de diabète à un examen de la salive. Nous avons vu en effet que dans les deux cas d'hyperglycémie expérimentale ci-dessus, cette élimination du sucre s'est faite par la salive *lorsque* les glandes salivaires sont excitées par la pilocarpine. Or, rapprochons-en cette autre expérience faite par Italia. Au cours de la dépancréatisation chez le chien, en dehors de toute élimination possible de glucose dans la salive, cet auteur italien a en effet constaté en pareil cas une *hypertrophie des parotides*. Ceci, à propos, n'éveillerait-il pas l'idée d'une participation possible des glandes salivaires au mécanisme même du diabète glandulaire ?

Tel est en tout cas le fait qui semble ressortir de l'exposé ci-dessous, que nous empruntons à la thèse de M. Long-Depaquit : « Récemment, écrit-il, Jean Gautrelet, montrant le rôle de la choline dans le diabète expérimental, insiste sur l'antagonisme de la choline vis-à-vis de la glycosurie expérimentale, et pour cet auteur, le diabète pourrait être en rapport avec une insuffisance de choline ; il insiste sur l'existence de choline, non pas seulement dans le pancréas, le foie et la thyroïde, mais encore dans les glandes salivaires. Ces différentes données expérimentales ont servi à MM. Routh pour expliquer une association de parotidite, de glycosurie et d'acidose.

« Le malade, dont l'observation est rapportée par cet auteur, avait présenté, sans cause bien probante, et en

quelques jours, une parotidite droite considérable, douloureuse et fébrile, avec participation de la sous-maxillaire.

« Prévoyant une anesthésie, on examine les urines et l'on trouve une quantité considérable de sucre, de l'acétone et de l'acide diacétique. Incision de l'amygdale droite, absence de pus. Le malade *est mis au régime des diabétiques* ; en 4 jours, la température s'abaisse, la glande redevient normale, le sucre et l'acétone diminuent, puis disparaissent ».

Notons de même que dans le cas plus haut exposé de glucosialorrhée sans glycosurie, Ferrannini également avait vu disparaître simultanément la sialorrhée et le sucre dans la salive, après une quinzaine de jours de diététique. Et il n'y avait donc pas eu seulement un intérêt diagnostique et pathogénique à faire dans ce cas un examen de la salive mais encore : 3°) un *intérêt thérapeutique*, puisque le régime diététique diabétique, indiqué par le fait de ces examens, a amené du même coup la rémission des manifestations parotidiques et hyperglycémiques.

Encore une fois, nous voyons de toutes ces recherches, observations cliniques ou de laboratoire, instituées à l'occasion de l'élimination du glucose salivaire, qu'un examen de la salive dans de nombreux cas de diabète, peut apporter au clinicien les plus utiles renseignements, tant au point de vue de la précision du diagnostic, que dans un but d'étude pathogénique, et dans un but thérapeutique. Cet examen de la salive, ainsi qu'il en ressort du cas ci-dessus de Ferrannini, semble même s'imposer toutes les fois que l'on se trouve particulièrement devant une de ces formes sans glycosurie et donc en apparence incomplète, dite diabète insipide. Or, telle qu'elle apparaît ainsi dans le

diabète, l'utilité de cet examen de la salive, nous allons le voir, ne l'est pas moindre dans nombre de cas de goutte et autres états uricémiques.

CHAPITRE III

DE L'ÉLIMINATION DE L'ACIDE URIQUE DANS LA SALIVE ET DE SON INTÉRÊT PRATIQUE

On sait que la diathèse goutteuse se manifeste par un symptôme, qui, sitôt qu'il apparaît, voire quand il persiste, en est pathognomonique : la présence de l'acide urique en excès, sous forme d'urates, dans le sang et les urines. Mais quelle peut être la *source d'origine bio-chimique* de ces urates dont se constitue la *sécrétion* ou l'*excrétion* de l'acide urique dans le sang puis les urines ? — Poser cette question, c'est soulever tout le problème de la pathogénie de la goutte, pathogénie qui est encore si discutée, bien que chacun paraisse d'avis d'en faire le résultat d'une perturbation dans les fonctions du métabolisme général qui ont pour but l'utilisation des substances protéiques. Lesquelles peuvent être à leur tour soit des produits d'excrétion ou de désassimilation, soit aussi des produits d'une sécrétion viciée, ou d'une insuffisance d'assimilation.

Ainsi, on peut écrire, avec la grande généralité des pathologistes que l'apparition de l'acide urique, tant dans la sécrétion que dans l'excrétion glandulaires, tire son origine de deux sources distinctes et suivant qu'il provienne de l'une ou de l'autre, nous devons distinguer, d'une part,

l'acide urique endogène, et de l'autre, *l'acide urique exogène*. L'acide urique exogène proviendrait de la destruction dans l'organisme des substances nucléo-protéïdes et des composés purines alimentaires. L'acide urique endogène proviendrait des composés nucléïques, qui sont à la base de la constitution organique et de la production de la force et de la chaleur animale.

En ce qui concerne le *taux de l'acide urique* provenant de ces diverses sources, les opinions émises, par les différents auteurs, diffèrent de l'un à l'autre.

Pour ce qui a trait à l'acide urique endogène, Burian et Schur prétendent que le taux de sa production varie suivant les individus, et ils en font donc une question d'individualité, l'importance des échanges nutritifs étant en la question complètement indépendante. Mais O. Loewi, mettant en doute pour sa part, cette question d'individualité, ne fait au surplus aucune différence entre la production de l'acide urique endogène et de l'acide urique exogène. A son avis, des individus sains et prenant la même nourriture doivent, pour un même poids de matière assimilée, produire dans l'organisme une même quantité d'acide urique. Par contre et d'après Schreiber et Waldogel, d'après aussi Kaufmann et Mohr, cette production de l'acide urique endogène et exogène, différerait plutôt suivant les individus.

Quoi qu'il en soit, à la suite d'un très grand nombre de recherches faites à ce sujet, il a été constaté par de multiples auteurs que suivant les régimes adoptés, et chez un même individu, le taux de l'acide urique dans le sang, pour un même poids de matière, est en général constant. Herzfeld et Stocker donnent les chiffres suivants :

- a) Pour une alimentation végétale et dépourvue de purines de (milligr. par 100 c.c.) 0,25 à 0,60
- b) Pour une alimentation mixte (carnée et vég.) 0,50 à 1,00
- c) Pour une nourriture essentiellement carnée 1,00 à 2,00

Cependant quel serait, d'après les différents auteurs, ou expérimentateurs, le *siège de formation* de l'acide urique ? — D'après Horbaczewski, cette formation avait lieu soit directement dans le sang aux dépens des globules blancs, soit au niveau du centre de régulation du nombre des leucocytes. Cet auteur avait remarqué, en effet, par des recherches expérimentales *in vitro* que l'acide urique se formait dans le sérum toutes les fois que se produisait la destruction des substances nucléaires des leucocytes. Partant, l'acide urique serait le terme ultime de l'oxydation des nucléo-protéides, les purines en étant le stade intermédiaire. Et le foie, centre de transformation ou de régulation de la quantité d'acide urique du sang (fonction uricolytique et uricopoiétique) en serait en fin de compte le siège exclusif de formation. Mais il est à peu près certain à l'heure actuelle, ainsi que l'écrivaient déjà du reste Herzfeld et Stocker, que la formation de l'acide urique peut se faire « dans toutes les glandes principales » de l'économie, dans le foie, la rate, le pancréas, etc... Et il est encore certain que ces mêmes organes peuvent, suivant les variations qu'ils subissent dans leur processus d'oxydation, arriver à modifier d'autant leur production d'acide urique.

Aussi, on comprend comment un *état d'uricémie peut apparaître* à l'occasion d'un *grand nombre de maladies*, dans l'urémie, dans la leucémie, dans la pneumonie, la chlorose. Dans les méphrites, toutefois, il est admis que le

rein, organe à fonction excrémentielle par excellence, n'y jouerait pas le rôle de formation, mais d'élimination de l'acide urique ; et nous reviendrons du reste sur cette distinction, en traitant plus bas, d'après Boucheron, du rôle des glandes salivaires dans l'élimination de l'acide urique. Dans les cas normaux, la quantité d'acide urique dans le sang est, d'après Herzfeld et Stocker, de 0,3 à 0,6 milligr. par 100 cmc. Dans le sang de leucémiques, Korner et G. Klempérier en ont trouvé 0,9 milligr. De même, dans un cas de leucémie aiguë, Magnus-Lévy a pu indiquer jusqu'à 22,6 milligr. d'acide urique pour 100 cmc. L'épanchement péricardique et l'exsudat pleurétique, contenaient dans le même cas, une quantité très forte d'acide urique. V. Jaksch a également trouvé, dans des cas d'anémie, une augmentation assez forte d'acide urique dans le sang. D'après Weintraud, et dans un cas de tumeur de la rate, avec polyglobulie, 100 cmc. de sang contenaient 1,9 milligr. d'acide urique. Sir Garrod indique qu'on peut trouver, dans le sang des néphritiques, jusqu'à 3,7 milligr. d'acide urique pour 100 cmc. La quantité trouvée par d'autres auteurs varie dans la plupart des cas entre 1,5 et 3 milligr. par 100 cmc. Herzfeld et Stocker, à leur tour, en ont trouvé autant chez des arthritiques, ainsi que dans des cas de pneumonie.

Mais *par où s'élimine* cet excès d'acide urique ainsi produit dans ces différents cas, et quelles sont d'entre elles, les excrétiions dont l'examen est le plus susceptible de nous révéler cette augmentation d'acide urique ? — Le premier, Boucheron, en 1881, a eu le mérite de nous attirer l'attention sur ce fait, que l'acide urique pouvait s'éliminer par de multiples voies, et donc non pas seulement par les urines et par la sueur, fait qui, on le sait, était déjà connu

depuis bien longtemps, mais en plus par les sécrétions utéro-vaginales, dans le mucus des bronches, du naso-pharynx, et, notamment, *dans la salive*. Presqu'aussitôt après, Debout d'Estrées, étudiant au point de vue chimique la goutte des glandes, de la parotide surtout, va s'efforcer ensuite de nous montrer que nous avons dans l'analyse chimique de la salive et dans la présence de l'acide urique dans ce liquide, un *signe d'une grande valeur*. Mais ce sont surtout les recherches de Herzfeld et Stocker qui vont insister sur la valeur de ce signe dans un grand nombre de maladies. Partant des nombreuses constatations ci-dessus rapportées au sujet de l'augmentation fréquente de l'acide urique dans le sang, ces auteurs vont s'attacher, en effet, à retrouver l'acide urique dans la salive de leucémiques, de pneumoniques, de tuberculeux pulmonaires, de pleurétiques, de malades atteints d'urémie, de tumeurs de la rate, de maladies de la peau, de goutte, de néphrite, dans tous les cas enfin où il avait été signalé une augmentation d'acide urique dans le sang. Et ils y sont arrivés, en substituant aux procédés de recherches et réactions habituelles, un procédé nouveau.

On sait, à ce propos, que le *procédé d'analyse* qualitative rapide à employer en clinique, pour la recherche de l'acide urique, est la *réaction de la murexide* ; et tel est de même ce qui avait été employé par Boucheron et par Debou-d'Estrées. On en obtient une coloration rouge pourpre, en faisant réagir à chaud, successivement, des vapeurs d'acide azotique, puis d'ammoniaque, sur quelques gouttes de salive, lentement desséchée au bain-marie dans une capsule de porcelaine.

Mais en vue de rendre plus sensible, dans tous les cas

à examiner, la détermination de l'acide urique dans la salive, Herzfeld et Stocker ont conseillé à la place une série de réactions (solut. de magnésium et d'ammoniaque, sol. de nitrate d'argent, sol. de bisulfite de soude, etc... au nombre de 7) et qu'ils ont employées selon la technique suivante : (*procédé de Herzfeld et Stocker*). La salive est recueillie à trois moments de la journée, et autant que possible, une même quantité de 20 à 50 cmc chaque fois : le matin, après le petit déjeuner, à midi après le déjeuner, enfin après le souper. On peut y procéder en aspirant la salive avec les appareils habituels. On en recueille ainsi facilement de 50 à 100 cc. On y ajoute 30-50 cmc de la solution de magnésium, et 50-100 cmc d'ammoniaque. On agite fortement chaque fois. On laisse reposer quelques minutes. Puis on centrifuge électriquement. La solution clarifiée est transvasée et mélangée avec 30-50 cc. de la solution de nitrate d'argent. Il se forme au bout d'un quart d'heure, un dépôt gélatineux d'acide urique, de magnésium, et de nitrate d'argent. Le tout est alors centrifugé et séparé de la solution. On lave ensuite aussi longtemps que nécessaire avec de l'ammoniaque, et ce jusqu'à ce que l'on ait obtenu un mélange acidulé, ne présentant aucun trouble. On verse ensuite le dépôt dans un gobelet, et on fait chauffer quelques minutes après y avoir ajouté 20 gr. d'acétate de soude et 50 cc. de la solution de bisulfite de soude. On délaye ensuite avec de l'eau. Filtrer. Laver le dépôt à l'eau chaude. Filtrer encore en recueillant cette fois dans une cuvette. Enlever le sulfure d'argent avec la solution de nitrate. Faire disparaître à l'évaporation l'excédent de nitrate. Délayer ensuite dans un peu d'eau. Filtrer à nouveau, puis triturer en présence de la solution à n. pour 100

de NH_4CNS . Puis on ajoute enfin du sulfate de fer ammoniacal, jusqu'à ce qu'on obtienne la coloration rouge révélatrice de la présence d'acide urique.

Herzfeld et Stocker, en procédant ainsi, prétendent avoir pu déceler de l'acide urique dans la salive d'une façon certaine dans 74 cas examinés et qui tous avaient été reconnus uricémiques, au cours de maladies diverses. D'où ces auteurs concluent que nous avons un intérêt très grand à examiner la salive des malades, dans tous les cas où un état uricémique est présumé, et où l'examen du sang n'est pas possible.

A cette méthode de Herzfeld, Macleod cependant en a tout récemment substitué une nouvelle, dont il affirme avec Morris, avoir encore obtenu des effets très sensibles. Nous n'en dirons ici qu'un mot très bref. (*Procédé de Morris et Macleod*). Ces auteurs emploient dans ce but une préparation arsenico-ammoniacale de soude ou d'acide phospho-tungstique. A l'aide d'une solution de sels de zinc et de permanganate, ils commencent par séparer de la sécrétion toutes les autres substances présentes, telles que les polyphénols. Puis grâce à la solution ammoniacale d'acide phospho-tungstique, ils procèdent entre autre à l'oxydation et au précipité de l'acide urique. A l'aide de ce procédé, on arrive à déceler des quantités infimes d'acide urique contenues dans moins de 5 cc. du liquide ou de la sécrétion à examiner. Aussi MM. L. Morris et V. Jersey, à la suite d'une série d'investigations expérimentales et cliniques, portant sur un grand nombre de cas normaux et pathologiques, sont ainsi arrivés à un ensemble de résultats très intéressants sur les *modalités de l'élimination urique*

salivaire, modalités, du reste, sur lesquelles Boucheron, certes, n'avait pas manqué lui-même d'attirer l'attention.

Parlant de l'élimination de l'acide urique dans la salive, cet auteur, en effet, écrivait déjà à ce moment : « La présence de l'acide urique, dans une sécrétion glandulaire aussi accessible que la salive, nous a permis de faire quelques recherches sur les variations de l'acide urique, selon l'état de la sécrétion ptyalinique, autrement dit, d'examiner les rapports de *l'excrétion urique normale* avec la *sécrétion ptyalinique normale*.

« Chez un sujet excréant une quantité modérée d'acide urique, *si l'on place dans la bouche un corps sapide* peu décomposable, un bonbon-gomme par exemple, *immédiatement l'acide urique disparaît de la salive*. L'interprétation de ce fait, ajoutait Boucheron, est que la sécrétion ptyalinique, sollicitée par la présence d'un corps sapide, se substitue immédiatement à l'excrétion d'acide urique, excrétion qui est une fonction anormale de la glande salivaire.

« Quand l'excrétion d'acide urique est très abondante, la présence d'un corps sapide dans la bouche ne fait que diminuer la quantité d'acide urique excrétée par la glande salivaire, de sorte qu'il y a mélange d'acide urique à la ptyaline sécrétée, ce qui ne laisse pas que de modifier la sécrétion salivaire normale ».

Or, toutes ces observations si judicieuses sur les modalités de l'excrétion urique salivaire, hormis l'interprétation qui en est faite par Boucheron, tels sont les faits que vont confirmer surtout les recherches de Morris et Jersey. Pour ces auteurs, en effet, la vigueur de la mastication, et la nature des stimulants employés pour susciter

une abondance de salive, paraissent avoir un *effet sélectif* sur le taux d'excrétion de l'acide urique. Exemple : prenons le cas de J.L.M. (adulte) mastiquant de la paraffine à sa force habituelle. L'échantillon de salive récolté en ce cas a donné un taux d'excrétion de 1,48 milligr. par 100 cc. « Quand ce dernier sujet mastiqua environ une moitié de fois moins rapidement que de coutume, le chiffre d'acide urique moyen fut de 2,04 milligr. ; quand il mastiqua à peu près deux fois plus vite que d'habitude, le chiffre obtenu fut de 0,96 milligr. Le dernier chiffre est aussi bas qu'il l'a été pour un garçon de 7 à 8 ans, examiné précédemment ».

Manifestement, concluent MM. Morris et Jersey, la vigueur de la mastication joue un rôle considérable dans la moyenne des chiffres qui ont été apportés dans les publications antérieures pour l'acide urique salivaire. Les mêmes faits ci-dessus se trouvent répétés d'ailleurs pour la salive provoquée à l'aide d'ingestion d'atropine ou d'injection de pilocarpine. Par contre, quand on fait la comparaison avec la moyenne des chiffres obtenus sur des glandes qui ont été laissées à leur mode de sécrétion non excitée, ou bien que l'on compare la moyenne des chiffres obtenus en ce cas pour l'acide urique, avec celle des chiffres obtenus pour d'autres principes tels que l'urée salivaire, on voit que, la teneur de la salive en acide urique, chez un sujet donné, est assez constante et est relativement indépendante du volume de la salive excrétée ; ce qui n'est pas le cas pour l'urée salivaire, comme nous n'allons pas tarder à le revoir d'ailleurs dans le prochain chapitre.

Mais pour nous arrêter ici à l'étude des seules *varia-*

tions sélectives de l'acide urique salivaire, quelle conclusion en retirer, *par rapport*, notamment, *au mode d'activité fonctionnelle* des glandes salivaires ? — A cette question, à laquelle aucune autre réponse précise ne paraît avoir été encore apportée, nous nous en voudrions de ne pas citer une fois de plus l'opinion que formulait déjà Boucheron à ce sujet. Pour cet auteur, il faut considérer que, à l'inverse par exemple des glandes rénales, qui passent pour être des glandes purement excrémentielles, les glandes salivaires sont des glandes à fonction récrémentielle, et qui comme telle sont douées de deux fonctions : l'une normale de sécrétion, c'est celle qui est sollicitée par les influences réflexes de la mastication, ou de la digestion buccale, l'autre anormale d'excrétion, ou fonction excrémentielle, et qui se manifeste dans l'intervalle des fonctions d'activité normale.

De cette sorte, « l'excrétion de l'acide urique par la salive, chez les uricémiques, n'est qu'un cas particulier de la fonction excrétoire des glandes salivaires pour la plupart des substances en excès dans l'économie ». Et les glandes salivaires excréteraient l'acide urique, quand il y en a en excès dans le sang, en vertu du même pouvoir que, aux précédents chapitres, nous les voyons excréter l'iodure de potassium, le mercure, l'arsenic, le plomb, les alcaloïdes et autres substances introduites en excès dans l'organisme.

En somme, si nous récapitulons les acquisitions faites au cours de ce chapitre, nous voyons d'une part, avec les différents auteurs, que la meilleure façon de procéder à l'examen de l'acide urique salivaire, c'est de recueillir la salive, en ce cas, sur les glandes à l'état de repos. Nous

voyons, d'autre part, que ces examens de l'acide urique salivaire, faits comparativement avec d'autres sécrétions salivaires, nous ont été d'un grand intérêt biologique sur les modalités de fonctionnement des glandes salivaires, comme aussi d'un grand intérêt clinique sur les rapports uricémiques d'un très grand nombre de maladies. Et nous concluerons par ces lignes empruntées à Boucheron : « La présence d'une grande quantité d'acide urique dans la salive peut servir de *signe prémonitoire* des accidents de l'uricémie. C'est aussi un *signe diagnostique* de la nature uricémique possible des accidents morbides ».

CHAPITRE IV

LA RECHERCHE DE L'URÉE RÉVÉLATRICE DES AFFECTIONS RÉNALES PAR L'EXAMEN DE LA SALIVE

Signalée dans la salive pour la première fois, en 1848, par Pettenkofer, qui en évalua alors la quantité à 0 gr. 48 pour 1000, en temps normal, la présence de l'urée dans la salive n'a cessé depuis d'être l'objet de nombreuses recherches. Parmi celles de ces recherches qui ont presque continué celles de Pettenkofer, et ont eu trait surtout à la salive normale, nous énumérerons rapidement les travaux de Picard, de Rabuteau, Robin, Debove, Bougard, Lussana. Parmi celles plus près de nous, et dont l'attention s'est plus particulièrement portée sur l'urée dans la salive dans les états pathologiques, il faut maintenant citer Wright, Fleischer, Debove et Dreyfus, et Barie. Ces derniers semblent avoir les premiers entrevu toute la valeur que présentait comme *signe diagnostique* l'augmentation de l'urée dans la salive des néphritiques. Mais ce sont surtout, nous devons dire, les recherches plus récentes de Ph. Henchs et M. Aldrichs, de M. Lansberg, du professeur A. Desgrez et de ses collaborateurs, puis de MM. Léon Binet et J. Marek, de M. Morris, Updegraff, Maupetit, etc..., qui vont nous indiquer enfin tout l'intérêt biologique et pratique qui s'attache à une telle question.

On sait que jusqu'à ce temps, *pour doser d'ordinaire l'urée* en excès dans le sang, on procède plutôt indirectement à l'examen de l'urine, dont la teneur en urée, au-delà d'un certain taux, indique au clinicien la possibilité d'une azotémie. Cette méthode est basée sur ce fait, dûment établi depuis longtemps, que la quantité d'urée éliminée pour un certain volume d'urine est constamment en rapport avec l'urée contenue dans un égal volume de sang. A cette analyse quantitative de l'urée, dans tous les cas, on procède actuellement de *deux façons*, soit à l'aide d'une solution d'hypobromites de soude, soit à l'aide d'une solution au dixième de xanthydrol. Dans le premier cas l'urée, sous l'influence des hypobromites, est décomposée en azote et en acide carbonique. Lequel est absorbé par l'excès d'ammoniaque du réactif, et l'on note seulement le volume de l'azote dégagé. C'est jusqu'à ce jour cette quantité « d'azote hypobromite » qui a été prise en considération dans les procédés de recherches de l'urée dans les humeurs. Mais par ce procédé, il faut ensuite déduire un résidu d'azote qui reste combiné à l'ammoniaque provenant de la réaction. On y obvie tant soit peu par la recherche au xanthydrol, préconisée par Fosse, et qui donne le taux de l'azote total : « l'azote xanthydrol ».

S'inspirant uniquement des résultats fournis par le premier procédé, Ph. H. Henchs et Martha Aldrich (de Rochester) se sont les premiers demandés si, en regard des indications apportées en pareil cas par les examens d'urine, une *étude comparée du degré de concentration de l'urée dans la salive et dans le sang* ne présentait pas à tout le moins une égale valeur clinique pour le diagnostic et le pronostic des néphrites. Ils ont ainsi pratiqué des dosages

d'urée salivaire et sanguine chez un certain nombre de néphritiques hospitalisés à la clinique Mayo ; et, après avoir comparé avec le taux d'urée salivaire et sanguine chez des sujets normaux, ils sont ainsi arrivés à démontrer que, effectivement, dans la rétention uréique, le taux de l'azote combiné de l'urée et de l'ammoniaque de la salive augmente toujours, comme pour l'urine, avec l'accroissement du taux de l'azote uréique dans le sang ; ce qui du même coup, a rendu désormais possible de reconnaître les états d'azotémie aussi bien par l'étude de la salive que par celle de l'urine, jusque-là la seule pratiquée dans ces cas.

Aussi, à partir de là, cette étude de l'urée salivaire ne va pas cesser de s'illustrer de recherches expérimentales et cliniques, qui vont tout à la fois, d'une part, en faire une *méthode de recherches pratique de grande valeur*, et d'autre part, nous permettre de saisir quelques *notions nouvelles sur le pouvoir excréto-sécréteur des glandes salivaires*. En tant que méthode de recherches, Henchs et M. Aldrich, déjà, n'avaient pas manqué d'insister sur l'intérêt clinique de cette exploration, appelée selon eux à rendre de grands services surtout chez des enfants et des personnes difficiles à saigner. Presque à la même époque, Herbert W. Schmitz insistait autant, de son côté, sur l'intérêt biologique et pratique de ces examens uréiques salivaires. Bergmann et Bard, et Gentano, de même, y apportaient le concours de leurs propres recherches, même chez des sujets normaux, après injection sous-cutanée d'urée, sur la constance des augmentations parallèles du chiffre d'azote hypobromite dans le sang et dans la salive. Mais nous devons bien le reconnaître : c'est particulière-

ment M. Landsberg, qui s'est le plus efforcé de faire de cet examen uréique de la salive, une exploration précieuse et d'autant facile à pratiquer au lit du malade.

A ce compte, la *technique conseillée par M. Landsberg* pour la détermination de l'urée dans la salive, mérite d'être connue. M. Léon Binet, dans son récent travail sur les Questions physiologiques d'actualité, la résume comme suit : « Après la désalbumination de 5 cmc. de la salive examinée par 1 cmc. d'acide trichloracétique, on procède à la filtration et dans le filtrat, neutralisé par NaOH, on dose l'urée dans l'appareil volumétrique d'Ambard, par la méthode à l'hypobromite de soude ». L'étude comparée de l'urée dans la salive et de l'urée dans le sérum sanguin a montré à l'auteur que la concentration n'est pas tout à fait égale dans les deux liquides, « mais la différence entre ces deux chiffres est très petite, et, dans le cas où le dosage de l'urée dans le sérum n'est pas facile à pratiquer, on peut le remplacer par le dosage de l'urée dans la salive ». Plus récemment, M. Landberg a appliqué à la salive les observations de Weltmann et Barrenschén, montrant que le réactif d'Erlich (solution de 2 pour 100 de paradiméthylamidobenz aldéhyde dans 20 pour 100 d'HCL), ajouté à une solution d'urée, provoque une coloration vert jaunâtre : cette coloration apparaît seulement avec une concentration de 0,5 pour 1000 et son intensité dépend de la concentration de l'urée. D'où la technique préconisée par Landsberg : « Le malade, après un lavage énergique de la bouche, rejette quelques gouttes de salive dans un petit verre : on ajoute II-III gouttes de réactif, et, si la coloration est plus verte que celle de la salive d'un homme normal, nous en concluons à l'existence d'un état azotémique ».

Remarquons néanmoins une fois de plus que tous ces procédés préconisés par Landsberg, comme auparavant par Hensch et Aldrich, s'inspiraient au premier chef des résultats fournis par des dosages faits à l'hypobromite de soude. Cependant, contrairement à ce qui aura été avancé par ces différents auteurs, les recherches entreprises presque à la même époque par MM. A. Desgrez, R. Moog et Mme L. Gabriel vont aboutir en la question à des données nouvelles. Il est, en effet, apparu à ces derniers auteurs comme du reste à tous ceux qui se sont adressés par la suite au même *procédé « des doubles titrages »* que l'azote titrable à l'hypobromite de la salive n'appartient pas en totalité à l'azote uréique. Les recherches de MM. A. Desgrez et de ses collaborateurs ont porté sur un grand nombre de sujets aussi bien en l'état normal que hospitalisés comme azotémiques, dans les services de MM. Widai, Ch. Achard et F. Rathery. Les dosages effectués dans la salive et dans le sang de ces divers individus, l'ont été comparativement avec l'hypobromite de soude et le xanthidrol. Ils ont alors abouti à des différences considérables, qui viennent encore une fois soulever les mêmes problèmes physio-pathologiques déjà examinés au chapitre précédent, à l'occasion de la *salive spontanée* et de la *salive provoquée*.

Comme résumé des résultats obtenus par M. A. Desgrez et ses collaborateurs : toutes les fois que, chez des *sujets normaux*, leur examen a porté sur une salive, qui avait été recueillie sans excitation de la sécrétion, ces auteurs ont remarqué que la proportion d'urée vraie, c'est-à-dire dosée au xanthidrol et rapportée au litre, a varié, suivant la richesse du régime en protéiques, entre 57 et 197 milligrammes. Toutes les fois au contraire que la salive

examinée a été recueillie, après que la sécrétion fut excitée par un procédé analogue, mécanique ou chimique, tel que succion d'un cristal d'acide citrique, ou simple mastication d'une gomme, les chiffres d'azote titré, s'abaissant au contraire, ont varié entre 23 et 164 milligrammes.

Les mêmes dosages, effectués sur la salive, chez des *sujets azotémiques*, ici une cinquantaine de cas, ont donné « pour la sécrétion excitée, un taux d'urée variant entre 330 et 1140 milligr., la proportion de l'urée salivaire suit celle de l'urée sanguine bien qu'elle lui soit toujours inférieure ».

« Le rapport $\frac{No}{Ni}$ de l'azote de l'urée dosée au xanthidrol à l'azote total montre également que la salive renferme une proportion élevée de cet azote non uréique. M. A. Desgrez et ses collaborateurs ont trouvé, pour ce rapport, à l'état normal, une moyenne de 0,16. Il s'élève notablement chez les azotémiques, pour lesquels leurs recherches donnent une moyenne de 0,27 ».

De quoi donc ont pu provenir ces différences dans le taux de l'urée, suivant qu'il se soit agi, d'une part, de dosage au xanthidrol ou à l'hypobromite, et d'autre part de la salive spontanée, ou de la salive excitée ? — Pour MM. Desgrez et ses collaborateurs, il fallait invoquer dans ces deux cas, l'intervention d'une fermentation, que subit la salive, même en milieu aseptique. Leur vue, comme on voit, diffère de beaucoup des raisons qui furent invoquées, il y a longtemps, par Boucheron, pour expliquer des variations similaires, notées à l'occasion de l'élimination de l'acide urique salivaire ; variations qui d'ailleurs diffèrent tant soit peu dans leurs modalités, ainsi qu'il en ressort des recherches récentes de MM. Morris et V. Jersey.

Les choses étant ainsi, pour les modalités de sécrétion de l'urée salivaire, MM. A. Desgrez et ses collaborateurs insistent sur la nécessité d'opérer toujours en ce cas, sur une salive d'émission récente, afin d'éviter une perte rapide d'urée par la fermentation. Mais il s'en faut de beaucoup, comme nous allons voir, que leur vue sur cette causalité des variations ait été entièrement admise par tous les expérimentateurs.

En confirmation des données apportées par MM. A. Desgrez et de ses collaborateurs, on peut citer sans crainte celles toutes récentes de MM. L. Morris et C. T. Way, de MM. Updegraff et H. B. Lewis. Mais quant à l'interprétation des chiffres d'azote trouvés, MM. Wladesco et Popesco sont même allés jusqu'à mettre en doute la présence de l'urée dans la salive. Pour ces derniers auteurs, il faut compter dans la salive avec l'importance de l'élimination des corps ammoniacaux et sans doute, admirent-ils, ce fait doit-il intervenir dans le maintien de l'équilibre acide — base de la salive ; l'urée étant transformée en ammoniacque au niveau même des glandes salivaires. Toutefois, de nouvelles recherches ont induit ces auteurs à infirmer cette hypothèse, car dans la salive sécrétée sous l'influence de la pilocarpine ou de l'arécoline, ils ont trouvé régulièrement de l'urée titrable au xanthidrol.

A leur tour, sollicités par ce même problème, MM. Léon Binet et J. Marek viennent de chercher à préciser les variations de l'urée salivaire chez le chien avant et après la réalisation d'une néphrite aiguë, déterminée par injection sous-cutanée de nitrate d'urane (dose injectée 1 à 3 milligr. par kgr.). Les observations interprétées ici se rapportent à la « salive excitée » et ont porté sur neuf chiens.

L'excitation a été faite grâce à une injection sous-cutanée de nitrate de pilocarpine (0,5 à 0,8 mgr. par kg. d'animal). Mais la salive recueillie dans ces cas l'a été *au début* de la sialorrhée provoquée. Au surplus, avant chaque administration de pilocarpine, des prises de sang avaient été pratiquées (systématiquement à ce moment) par ponction aseptique du cœur. Et tous les dosages ont été effectués ensuite d'après la méthode au xanthidrol.

MM. Léon Binet et J. Marek ont pu alors relever les résultats suivants : Chez un des chiens atteints de néphrite aiguë, l'examen de la salive (recueillie au début de l'hyper-sécrétion, déclenchée par la pilocarpine) donne des chiffres d'urée qui s'élèvent progressivement avec l'aggravation de l'azotémie. Mais, dans la grande majorité des cas, ici chez cinq des chiens, l'étude comparative de l'urée sanguine et de l'urée salivaire, montre une urée salivaire qui est inférieure au taux enregistré dans le sang. Exceptionnellement (chez trois chiens observés), c'est plutôt l'urée sanguine qui, à certains moments, se montre inférieure à l'urée salivaire. Comment interpréter ces faits ?

La réponse va paraître dans les expériences et observations suivantes : Il s'agit cette fois d'échantillons de salive, toujours suscités à l'aide d'une injection de pilocarpine, mais qui sont recueillis *aux différents stades* de la sialorrhée. L'examen de cette salive ainsi obtenue, montre alors que le taux de l'urée s'élève au fur et à mesure qu'on envisage une phase plus avancée de cette réaction. Mais, par contre, elle s'élève au fur et à mesure que diminue le flot salivaire, et l'étude de l'urée, effectuée dans le même temps dans le sérum sanguin, montre que la pilocarpine, parallèlement, en a élevé le taux. Même il est curieux de

constater que dans les cas où les glandes salivaires des chiens en expérience ont été excitées à la pilocarpine à plusieurs jours d'intervalle, lors des réinjections et dès le début de ces réinjections, l'urée salivaire s'élève plus que ne le fait l'urée sanguine.

D'après MM. Léon Binet et J. Marek, il est ainsi visible que les glandes salivaires sont *douées d'un pouvoir concentrateur* pour l'urée sanguine. (Peut-être, ajouterions-nous à notre tour, ce pouvoir fait-il partie de ce « pouvoir sécréteur normal » de la glande, dont Boucheron, comme nous le montrions au précédent chapitre, en avait si bien montré une des modalités). Lorsque l'urée s'élève dans le sang, la glande serait en quelque sorte en mesure de faire provision, par un processus de concentration, d'une partie de l'urée qu'il en a soustraite ; et c'est cette provision, excrétée occasionnellement sous l'influence des excitations, qui vient fausser les résultats d'analyse, lorsque l'examen porte sur une salive excitée.

Ceci démontré, nous revenons donc avec d'autant de raisons aux préceptes déjà préconisés, tant par Desgrez et ses collaborateurs, que par Morris et Jersey, suivant lesquels, la salive qu'on veut examiner en vue d'un dosage d'urée demande à être recueillie des « glandes en repos » si l'on veut éviter une part des causes d'erreur.

Mais dans l'hypothèse admise par ces mêmes auteurs, et suivant laquelle tout le reste de l'erreur vient ensuite des fermentations rapides que la salive subit après son prélèvement, *comment s'arranger* en temps normal *à éviter l'inconvénient* ? — La réponse à cette question vient enfin d'être apportée tout récemment, grâce à des recherches qu'a entreprises M. J. Maupetit. Utilisant la technique du micro-

dosage au formol, des corps azotés non protéiques, de H. Delaunay, M. J. Maupetit a dosé comparativement l'azote volatil, titrable au formol, puis l'azote xanthhydrol et l'azote hypobromite dans le filtrat trichloracétique de salives recueillies dans des conditions telles qu'aucune altération microbienne n'était à craindre.

« Pour éviter la fermentation, il a suffi, écrit l'auteur, de demander au sujet de saliver dans un verre à pied au fond duquel on a déposé quelques cristaux d'acide trichloracétique, et de lui recommander de bien mélanger avec un agitateur l'acide et la salive au fur et à mesure de son émission. Pour 15 cmc. de salive, quantité recueillie en un quart d'heure, il faut de 1 à 2 gr. d'acide trichloracétique ».

Des examens qu'il a pu pratiquer sur un grand nombre d'échantillons de salive, recueillis à l'aide de cette méthode, il ressort pour M. Maupetit, que tant à l'état normal qu'à l'état pathologique, « la somme des chiffres d'azote xanthhydrol et d'azote ammoniacal est très voisine du chiffre d'azote hypobromite ». Lequel, chez le sujet normal, varie selon lui de 150 à 200 milligr. « Les dosages effectués sur les filtrats trichloracétiques, laissés au laboratoire une semaine, ont donné les mêmes résultats qu'après la récolte. Il n'en aura pas été de même lorsque la salive a été recueillie immédiatement acidifiée par l'acide trichloracétique ». De là l'auteur émet enfin le précepte suivant : « Il est indispensable de recueillir la salive en présence d'acide trichloracétique au moment même de son émission ».

Et voici d'une part, à la fois éclairées par l'aide d'examen multiples de la salive, certaines particularités du processus de sécrétion des glandes salivaires, et d'autre part,

rendu de plus en plus pratique, de plus en plus précieux pour la clinique, dans tous cas présumés d'azotémie, l'examen de la salive. Maintenant, pour compléter ce travail, il nous reste seulement à dire un mot sur une nouvelle constatation des plus intéressantes obtenue récemment par l'examen de la salive.

CHAPITRE V

ÉLIMINATION DE LA FOLLICULINE ET AUTRES HORMONES SEXUELLES DANS LA SALIVE AU COURS DE LA GROSSESSE

Découverts par le médecin hollandais Régnier De Graaf, les follicules, dits de De Graaf, qui sont la source de production dans l'organisme de la folliculine, sont des éléments vésiculaires, qu'on trouve dans la substance corticale de l'ovaire, et à l'intérieur desquels se trouvent les ovules. Ces follicules sont en nombre variable ; ils présentent, suivant leur degré de développement, un certain nombre de modifications toujours les mêmes, et qui, allant de l'état primordial à leur état adulte, en permettent la distinction en des types variables.

Les plus petits follicules ou *follicules primordiaux*, sont constitués par un jeune ovocyte, entouré de sept à dix cellules folliculeuses aplaties, qui représentent des cellules germinatives non transformées en ovocytes. L'ensemble du follicule primordial a environ 40 à 50 μ .

D'autres follicules, dits pauci-straifiés, présentent plusieurs couches de cellules folliculeuses, qui se sont constituées de la façon suivante. Autour de l'ovule s'est développée une mince membrane, la membrane vitelline, tandis qu'à la périphérie s'est multipliée la couche des cellules

plates, qui devient dans la suite la membrane granuleuse. Celle-ci entourant l'ovule, prend un développement de plus en plus accentué, par pluristratification de ses couches. D'où le nom de *follicules pluri-stratifiés* donné à l'ensemble. C'est à ce moment un follicule fortement développé. Il s'est constitué autour de ses cellules folliculeuses, devenues « cellules granuleuses », une enveloppe conjonctive, la thèque folliculaire, divisée elle-même en thèque externe fibreuse, et en une thèque interne richement vasculaire. Le tout fait à la surface de l'ovaire une saillie très appréciable à l'œil nu ; son diamètre varie alors de 3 à 9 millimètres.

Le follicule se distend. Au sein de la granuleuse, il se forme par déhiscence des cellules, une cavité remplie d'un liquide clair, dit liquide folliculaire, ou liquor folliculi. Ce liquide devient de plus en plus abondant et le follicule, grossi, prend à ce stade un aspect kystique spécial, d'où le nom de vésicules de De Graaf, qui lui est souvent donné. On a alors un *follicule adulte*. Et c'est grâce à la présence en son sein du liquor folliculi, bien que de composition exacte encore indéterminée, qu'il doit de nous occuper ici d'une manière spéciale.

Ce liquide paraît en effet renfermer des substances très actives, qui sont ces sortes d'hormones, dont nous avons à nous occuper sous le nom de *folliculine*, et dont il importe pour ce de savoir qu'elle joue un rôle évident dans la détermination de l'état prémenstruel ou *oestrus* (Allen et Doisy, Courrier). C'est donc à ce point de vue, — et ceci va nous aider à comprendre plus bas son procédé de recherche, — un stimulant énergique des phénomènes d'exfoliation des muqueuses utéro-vaginales, et dont dépend en

fin de compte la sécrétion des règles. Sa production dans le follicule paraît cependant continuer bien au-delà des règles ; et peut-être ses substances actives varient-elles tant soit peu lorsque le follicule, alors vidé de son ovule, s'achemine vers la formation du corps jaune (ensemble de cellules cicatricielles remplies de lutéine), c'est-à-dire vers la *lutéinisation*. Et en effet, son influence apparaît de même sous une autre forme, pendant toute la durée de la grossesse (hormones sexuelles ovariennes).

Il est cependant à noter que le rôle de la folliculine n'est pas exclusif dans les phénomènes de la grossesse, et encore moins, par ailleurs, de ceux qui aboutissent à la maturation folliculaire. Un rôle autrement important est ici reconnu à des sécrétions provenant de certaines cellules spéciales de l'hypophyse, ou corps pituitaire (*hormones sexuelles préhypophysaires*). Celles-ci reconnaissent deux sources : d'une part, les cellules géantes et acidophiles, dites cellules gravidiques, du lobe antérieur, et d'autre part, les cellules géantes similaires du lobe intermédiaire. De telle sorte que à proprement parler, ces hormones hypophysaires seraient plutôt de deux sortes et auraient, suivant qu'elles agissent séparément ou conjointement, une action respective, ou une action commune.

Considérée *séparément*, l'hormone sécrétée par le lobe antérieur passe pour exciter la formation des tissus de substance conjonctive. On lui attribue un rôle conjoint avec la folliculine dans les surcroissances mammellaires et utérines, qui accompagnent la gestation. L'hormone sécrétée par le lobe intermédiaire est encore appelée extrait de lobe postérieur (Policard). Il a le pouvoir de faire contracter les

muscles lisses, ceux des vaisseaux sanguins, et tout particulièrement les fibres musculaires lisses de l'utérus.

Considérées *conjointement* dans la circulation, — et ceci soit dit maintenant pour la bonne compréhension des expériences qui vont suivre, — les hormones sexuelles préhypophysaires provenant des deux sources, seraient le stimulant énergétique des phénomènes de maturation folliculaire qui aboutissent à l'ovulation. De même que nous venons de le voir pour la folliculine, ce groupe d'hormones préhypophysaires continuerait également à être abondant dans la circulation pendant toute la durée des gestations.

Des recherches d'Aschheim et de Zondek ont précisé-ment montré que l'organisme des femmes gravides est inondé par ces hormones sexuelles, préhypophysaires et ovariennes, et que ces hormones sont éliminées par les reins. Aussi M. Rancu-Trainer s'est à son tour demandé si les *glandes salivaires* ne participeraient pas à cette *élimination*. Avant lui, Fels et Franckoel avaient pu déjà signaler la présence des hormones ovariennes dans la salive des femmes en étant de grossesse avancée. M. Rancu-Trainer entreprit donc *d'abord* de rechercher dans la salive la présence des hormones sexuelles *préhypophysaires*, et pour ce, il procéda de la façon suivante :

Les animaux d'épreuve, impubères (souris blanches de 7 gr., rats blancs de 25 à 30 gr.) ont reçu en injection de la salive traitée préalablement par l'éther, (*procédé recommandé par Zondek* pour désintoxiquer l'urine). La quantité injectée a varié de 1,2 à 8 cc., elle a été répartie en 6 à 8 injections. Les animaux ont été sacrifiés le 4°, 5° ou 6° jour. La salive provenait de six femmes enceintes, d'une

parturiente, et de 5 femmes à différentes époques du post-partum.

En voici les *résultats* textuels : « Avec les salives provenant d'une femme aux premiers mois de la grossesse et d'une autre femme au 3^e mois, j'ai obtenu, écrit M. Rancu-Trainer, les trois réactions caractéristiques : maturation des follicules, hémorragies (très peu intenses) et lutéinisation. Dans les quatre cas de grossesse, le premier au 2^e mois, le second au 3^e mois, le troisième au 7^e mois et le quatrième enfin examiné à trois reprises (à la 6^e, 8^e et 9^e semaine), j'ai obtenu des follicules en état de maturation et la lutéinisation. La salive de la parturiente a provoqué les trois réactions (hémorragies, de très faible intensité). La salive de 5 femmes à la période du post-partum n'a donné aucune réaction dans deux cas. Dans un cas d'avortement au 4^e mois et dans deux autres cas après accouchements à terme (l'une au 5^e jour, l'autre au 8^e), j'ai obtenu les trois réactions (hémorragies toujours très faibles) ».

En *interprétations de ces faits*, voici donc démontré de façon indiscutable que les hormones sexuelles préhypophysaires, comme il l'avait été démontré par Fels et Franckoel pour la folliculine, sont aussi normalement éliminées par la salive. Et voici du même coup qui nous a permis de juger à peu près, par l'examen de la salive, de la teneur variable en ces hormones du sérum des femmes enceintes, suivant les époques de la grossesse et du post-partum.

Mais si on se rappelle dans le même temps que ces hormones préhypophysaires ne passent point d'ailleurs pour prendre une part quelconque à la détermination de l'oestrus, phénomènes qui eux-mêmes sont sous la dépendance de la folliculine, comment interpréter en ce cas les

résultats annexes ci-contre ? A la fin de l'exposé des premiers résultats qu'on vient de lire, M. Rancu-Trainer a soin, en effet, d'ajouter et même d'insister sur ce fait, que dans chacun des cas de réaction positive pour hormones hypophysaires, qu'il a pu obtenir ci-dessus, il a également eu à constater que « les frottis vaginaux » des animaux d'épreuve hypophysaire « ont presque toujours montré l'existence de l'oestrus ».

A tout bien considérer, en fait *d'explication*, il n'y a place ici que pour *deux hypothèses*. Ou bien nous devons penser que les hormones préhypophysaires jouissent — en plus de leur propriété propre — de celle non moins plausible de stimuler chez les animaux d'épreuve, l'action de leur folliculine. Ou bien dans le procédé de Zondek, qui avait été appliqué à la salive utilisée, il n'était nullement vrai, tel que Zondek l'a cru pour l'urine, que l'on ait pu par le traitement à l'éther, soustraire à la salive son contenu de folliculine, pour n'en laisser que les « hypophysines » (1). A laquelle de ces deux vues nous arrêter ?

C'est ce que M. Rancu-Trainer s'est ensuite attaché à résoudre, en procédant judicieusement à une double série d'épreuves comparatives, dont il va y avoir lieu aussi de tirer d'autres conclusions supplémentaires des plus intéressantes.

Première série d'épreuves. M. Rancu-Trainer, dans un cas de grossesse au 6^e mois, a fait un essai de *dosage comparatif* des hormones *dans la salive et dans l'urine*. La salive diluée à 1 p. 10 ne donnait plus qu'une maturation

(1) Nous désignerons ainsi pour plus de commodité les « hormones sexuelles préhypophysaires ».

nette des follicules tandis que l'urine à la même dilution donnait en plus des hémorragies et la lutéinisation.

Interprétation. Voici toujours, à *un premier point de vue*, qui nous laisse voir clairement que pour une même quantité d'urine et de salive prélevée d'une femme enceinte à six mois, l'élimination des hormones préhypophysaires par l'urine se démontre plus forte que dans la salive. Reconnaissons néanmoins de suite à ce sujet qu'il n'y a rien là de bien étonnant, si l'on veut bien se rappeler tout ce qui vient d'être dit dans les précédents chapitres sur certains pouvoirs concentrateurs des glandes salivaires (voyez Urée, page 52), et sur l'action sélective que joue en d'autres fois sur leurs modalités de sécrétion ou d'excrétion certaines excitations (Voyez acide urique, page 40), voyez aussi chlorures, page 10). Nous aimerions donc savoir ici comment avait été recueillie par l'expérimentateur, l'échantillon de salive qui a servi à ses expériences comparatives.

Quoi qu'il en soit, à *un second point de vue*, il faut noter de plus qu'à la dilution de 1 p. 10 d'urine et de salive employée, après le traitement de Zondek, nous n'avons plus du tout vu apparaître à l'expérience, l'action commune de la folliculine. Mais toujours cependant reviennent, sinon avec plus de force, les deux alternatives ci-dessus déjà soulevées. A savoir : les hormones préhypophysaires, au-delà de certaine dose, n'auraient-elles pas la propriété de susciter l'action commune de la folliculine ? Ou faut-il admettre que dans la salive traitée suivant Zondek, on n'en avait pu ainsi soustraire la présence de la folliculine.

Pour M. Rancu-Trainer, c'est décidément à la seconde hypothèse qu'il importe de s'arrêter. Car *l'action séparée* de ces deux types d'hormones sexuelles, est un fait qui est

mise nettement en évidence dans la seconde série d'épreuves, par laquelle il *recherche la présence de la folliculine* (ou hormone cestrique) dans la salive, préalablement débarrassée de la présence possible de ses « hypophysines ».

Seconde série d'épreuves. L'auteur y emploie la *technique* suivante. L'animal d'épreuve est la souris castrée. La quantité de salive injectée (traitée préalablement par l'éther) était de 2,4 cc. répartie en 6 injections. Les animaux ont été sacrifiés le 4^e ou le 5^e jour.

A l'aide de cette technique, les recherches entreprises avec de la salive prise des trois cas de grossesse, au 2^e, 3^e et 7^e mois, ont constamment abouti à des *résultats* positifs. « L'apparition de l'hormone oestrique (ou folliculine) dans la salive, fait remarquer à propos l'auteur, est donc précoce, non tardive, comme l'ont trouvé Fels et Froenkel. J'ai en outre fait, écrit-il, un essai de dosage toujours à l'aide de la réaction biologique. Avec la salive, j'ai obtenu la modification oestrique de la muqueuse vaginale, même pour la dilution au 5^e, avec l'urine pour la dilution au 10^e ».

En somme nous venons d'étudier un grand nombre de résultats nouveaux, très intéressants *au point de vue physiologiques*, qui ont été obtenus à l'aide de la salive chez les femmes enceintes, et nous avons pu soulever à ce propos de nombreuses autres questions. D'abord nous voyons maintenant que l'élimination des hormones sexuelles, tant la folliculine que les « hypophysines » par la salive des femmes enceintes, est un fait incontestable. 2^o) Cette apparition est précoce, contrairement à ce qui a été dit jusqu'ici. L'auteur a pu la décélérer à partir du premier mois de grossesse. 3^o) Il en ressort qu'un procédé d'extraction séparée des différentes hormones sexuelles, tant dans la

salive que dans l'urine, est encore à trouver. Contrairement à ce que pensait Zondek en se basant sur la nature lipoïdique de l'hormone oestrique (ou folliculine), cette dernière ne semble pas pouvoir être débarrassée de la salive ou de l'urine par le procédé de Zondek. Enfin, 4°) Il sera peut-être bon, en outre, de procéder ici à un examen comparatif du pouvoir d'élimination des glandes salivaires dans les différents états (états de repos ou état excité) avant de tabler définitivement sur une teneur en hormone éliminée plus grande dans les urines que dans la salive, ainsi que la conclusion a paru découler de la première épreuve comparative de Trancu-Rainer.

Cependant, vu le but principal que nous nous sommes assignés au commencement de cette étude (*intérêt pratique et clinique* des examens biochimiques de la salive) peut-être se demandera-t-on encore quel est le but pratique qu'on pourrait retirer de ces examens biochimiques de la salive chez les femmes enceintes. Mais qu'il nous soit ici permis de rapprocher pour finir une recherche fort intéressante, présentée à propos par MM. E. Daniel, Al. Craineceanu et L. Mavromati. Ces auteurs ont montré que la folliculine, administrée par la voie veineuse ou sous-cutanée, produit toujours chez les femmes une *hypotension* avec des caractères bien déterminés. Or, on sait, par ailleurs, le rôle antagoniste des hormones préhypophysaires vis-à-vis de certaines actions des hormones ovariennes. L'examen de la salive, dans certains cas, par exemple d'hypertension artérielle, chez les femmes enceintes, n'est-elle donc pas susceptible d'apporter quelquefois des renseignements fort intéressants sur l'action physio-pathologique de ces différentes hormones ?

Quoiqu'il en soit, nous voyons, une fois de plus, que l'examen de la salive, pratiqué dans de nombreux cas physiologiques et pathologiques, se présente d'ores et déjà comme un complément indispensable, tant au physiologiste et au pathogéniste qu'au médecin praticien, et il mérite de prendre une juste place à côté de tous les autres procédés d'examen déjà connus et qui mettent le laboratoire au service de la clinique et de la thérapeutique.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

L'examen de la salive, pratiqué dans un grand nombre de processus physio-pathologiques, a déjà rendu à la clinique et à la thérapeutique de signalés services. Il a permis de reconnaître le mécanisme de l'action durable sur l'organisme d'un grand nombre de médicaments, tels que les iodures, le chlorate de potasse, la plupart des sels de mercure, de bismuth et d'arsenic employés dans la syphilis. Il a permis de connaître la pathogénie de telles lésions de la bouche et des glandes salivaires à la suite d'administration de certains produits et au cours de certaines affections, telles que certaines caries dentaires, les stomatites mercurielles, certaines parotidites survenues chez les diabétiques. Cet examen a du même coup apporté nombre de notions nouvelles sur le pouvoir excréto-sécréteur variable des glandes salivaires ; nombre d'autres produits introduits en excès dans l'organisme pouvant de même s'éliminer par la salive, tels que l'alcool et les alcaloïdes, strychnine, quinine, cocaïne. Ce pouvoir est de même variable, suivant qu'il s'agit de la salive spontanée ou de la salive provoquée ; les glandes séreuses paraissant douées entre autre d'un plus fort pouvoir éliminateur que les glandes muqueuses vis-à-vis des sels métalliques.

Cet examen pratiqué chez le diabétique est de même appelé à rendre des services, au triple point de vue du diagnostic, de la pathogénie et de la thérapeutique ; l'ex-

cès de sucre du sang des diabétiques pouvant aussi bien s'éliminer par la salive que par les urines, qui seules ont servi jusqu'ici à le doser dans la pratique courante. Or, pratiquée dans des cas de diabète déclaré et où les urines n'avaient présenté aucun pouvoir réducteur, l'examen de la salive s'est révélé positif, permettant même en certains cas de soulever le problème d'un « diabète salivaire ».

L'examen de la salive s'est encore révélé positif dans tous les cas vérifiés d'uricémie. Cet examen a de même permis de reconnaître que des excitations des glandes salivaires (comme mastication d'un corps sapide, peu décomposable, ou injection de pilocarpine), exercent sur cette sécrétion de l'acide urique un effet sélectif, qui en modifie par rapport à d'autres substances excrétées, le taux d'élimination par la salive. L'examen de la salive en ce cas pour apporter un renseignement précis, demande à être fait sur une glande au repos. Il a révélé alors que pour un taux déterminé d'acide urique dans le sang, la teneur de la salive en acide urique chez un sujet donné est assez constante et relativement indépendante du volume de la salive excrétée. Aussi présente-t-il de même pour tous ces cas d'uricémie, une valeur diagnostique de premier ordre.

Cet intérêt pratique d'un examen de la salive s'est surtout révélé d'une façon indéniable dans les états néphritiques, le taux de l'urée excrétée dans la salive étant constamment en rapport avec le taux de l'urée dans le sang. Il y a eu cependant lieu de noter la possibilité d'un pouvoir concentrateur des glandes salivaires vis-à-vis de l'urée sanguine. D'où une légère différence en certains cas et dont il sera bon de tenir compte entre le taux de l'urée sanguine et le taux de l'urée salivaire.

Enfin, les prélèvements de la salive pratiqués chez les femmes enceintes et injectés à des animaux examinés par la suite, au point de vue des réactions sexuelles ainsi provoquées chez eux, ont permis de constater que la folliculine, de même que les hormones sexuelles préhypophysaires, peuvent être éliminées par la salive des femmes enceintes. Un dosage comparatif de ces deux types d'hormones pourrait nous apporter quelques explications utiles sur leurs actions physiologiques réciproques dans l'organisme. Une méthode de séparation complète de ces deux substances dans la salive comme dans l'urine, est cependant à trouver.

Quoi qu'il en soit, si nous considérons, d'une part, la grande accessibilité des glandes salivaires et la plus grande commodité que peut présenter en certains cas le prélèvement de leur sécrétion, et d'autre part, le nombre de renseignements précis qu'a pu apporter dans nombre de processus physio-pathologiques un examen biochimique de la salive, nous voyons que l'examen de la salive, au même titre qu'un examen du sang, ou un examen des urines, mérite d'être pris par le médecin en considération, et même de passer désormais dans la pratique courante.

Le Président,

Léon BINET.

Vu : le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.). — L'insuffisance glycolytique. *Paris médical*, 1913, p. 432.
- AMEUILE et SOURDEL (M.). — L'élimination parallèle de l'iodure de potassium par l'urine et par la salive. *C.R. Soc. Biol.* tome LXXXII, 1919, p. 384.
- BINET (Léon). — Recherches sur le pouvoir éliminateur des glandes salivaires. — « Questions physiologiques d'actualités », p. 99. Masson, Paris, 1927.
- BINET (Léon) et MAREK (J.). — 1°) Etude de l'urée salivaire au cours des néphrites expérimentales. *C. R. Soc. Biol.* tome CVII, p. 1452, 1931.
- 2°) Pouvoir concentrateur des glandes salivaires pour l'urée sanguine. *Idem*, p. 1454, 1931.
- BOGGINO (J.). — Sur l'élimination de certains sels métalliques au niveau des canaux excréto-sécréteurs des glandes salivaires. *C.R. Soc. Biol.* 1931, t. II, p. 67.
- BOUCHERON. — De l'acide urique dans la salive et dans le mucus nasal, pharyngé, bronchique, utéro-vaginal. *C.R. Ac. Sc.* 1885, n° 10, p. 1311.
- CARLSON and RYAN. — Glycose in saliva. *Journ. of Physiology*, XXI, 1908, III, p. 301.
- CHAUCHARD (A.-B.). — Excitabilité de l'appareil sécrétoire corde du tympan — glande sous-maxillaire ; pilocarpine et atropine. Excitabilité du double sys-

- tème neuro-sécrétoire de la glande sous-maxillaire. *C.R. Soc. Biol.* 1932, p. 848, p. 1171.
- DANIEL (C.), CRAINECEANU (Al.) et MAVROMATI (L.). — Effets de la folliculine sur la pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. 1906, p. 997.
- DESGREZ (A.), MOOG (R.) et Mme GABRIEL (L.). — Sur les variations des quantités de substances azotées, en particulier de l'urée, contenues dans la salive. *C. R. Acad. Sc.* 1925, tome CLXXXI, n° 21, p. 755
- FABRE (René). — Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, tome VII, n° 9, 1925.
- 2°) Conférence sur la fluorescence : ses applications à la Chimie, à la Pharmacie et à la Biologie. *Bull. des travaux de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, t. III, 1925.
- FERRANNINI (A.). — Diabete zuccherino salivare senza glucosuria. *Cung. méd. Inst. Ottobre* 1907.
- FINIZIO (G.). — *Voy. in* Lesné (E.) et Binet (Léon). La physiologie du nourrisson. Masson, Paris, 1920.
- GLEYS (E.). — Traité élémentaire de Physiologie. J. R. Bailière, Paris.
- HENCHS (Ph.-S.) and ALDRICH (Martha). — The concentration of urea in saliva. *The Journ. of Amer. med. Assoc.* tome LXXIX, n° 17, 1922, p. 1409.
- HERZFELD et STOCKER. — Über das vorhommen von Harnsäure im normalen und pathologischen Speichel. *Centralblatt für in. Mediz. na.* 30. 26 juil. 1913.
- HORBACZEWSKI. — Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der xanthinbasen sowie der Ents-

- tehung der Leukocyten im Saugethierorganismus. *Monatshefte für Chemie*, 1891, Bd. XII, p. 221.
- HUBER (K.-J.). — « Elimination par les glandes salivaires et gastriques des alcaloïdes administrées par voie sous-cutanée ». *Arch. für expér. pathol. u. Pharm.* 1922, tome XCIV, p. 327-351.
- HUGENSCHMIDT (Art.). — Etude expérimentale des divers procédés de défense de la cavité buccale contre l'invasion des bactéries pathogènes. *Thèse méd.* Paris, 1896.
- LANDSBERG (M.). — 1°) Recherches sur la concentration de l'urée dans la salive. *Soc. polonaise de Biol.* 1923. Séance du 5 au 15 nov. 1922. in *C.R. Soc. de Biol.* tome LXXXIX, p. 1343.
- 2°) Une nouvelle épreuve clinique de l'azotémie. *Soc. polon. de Biol., séance du 11 nov. 1924* in *C.R. Soc. Biol.* 1924, tome XCL, p. 1345.
- 3°) La concentration de la salive en urée. *Klin. Woch.* 1923, tome II, p. 306.
- LONG-DEPAQUIT (Louis). — La salive chez les diabétiques. *Thèse méd.* Paris 1920.
- MACLEOD and MORRIS method. — *Journ. of Biol. Chem.* Vol. L, 1922, p. 60.
- MALFUSON (Pierre). — Le milieu buccal et son équilibre biologique. *Thèse méd.*, Paris, 1925.
- MAUPETIT (J.). — Sur la teneur de la salive humaine en ammoniacque et en urée. *C. R. Soc. Biol. (Bordeaux)*, 1932, p. 874.
- MESTREZAT (W.) et LISBONNE (M.). — Le sucre existe-t-il dans la salive du chat ? *C. R. Soc. Biol.* 1929, tome LXVI, p. 835.

- MORRIS (J.L.) and JERSEY (V.). — 1° A chemical study of saliva. *Journ. of Biol. Chem. t. LV. Proceed. XVIII*, 1923.
- 2° Chemical constituents of saliva as indices of glandular activity. *Idem, t. LVI*, p. 31.
- MORRIS (J.L.) and WAY (C.T.). — Further observations on chemical constituents of saliva. *Journ. Biol. Chem.* 1924, tome LIX. *Proc. XXVI*.
- OBREGIA (H.). — Passage du néo-salvarsan dans la salive. *C. R. Réun. Biol. de Bucarest*, Juil. 1914.
- OPPENOT (Thérèse). — Etude du PH salivaire. *Thèse méd.* Paris, 1929.
- PEARCE (R.G.). — *Transactions of the Chicago Pathological Society*, tome X. 69. 1^{er} avril 1916.
- POLICARD (A.). — Précis d'histologie physiologique. Doin. Paris, 1928.
- RANCU-TRAINER (M.). — Elimination des hormones sexuelles par les glandes salivaires. *C. R. Soc. Biol. de Bucarest*, p. 1001, 1933.
- RATHERY (F.). — 1° Art. diabète. Manuel de médecine de Debove, Achard et Castaigne.
- 2° Le livre du Médecin (Les Maladies de la nutrition).
- 3° Art. Les Maladies par troubles de la nutrition in « Précis de Pathologie interne de Dopter, Rathery et Rivière ».
- RATHERY et LÉON BINET. — La salive chez les diabétiques. *La Presse médicale*, 1^{er} mai 1920, n° 27, p. 263.
- ROBIN (A.). — *Voy. in BINET (Paul)*. Etude sur la sueur et la salive dans leur rapport avec l'élimination. Paris, 1884.

- SCHMITZ (Herbert W.). — A simple méthode of estimating the salivary urea. *Soc. of Biol. Chem. in Journ. of the Biol. Chem.* 1923, p. 55, tome XIII.
- SIMON (L.G.). — *Journal de Physiol. et de Pathol. génér.* p. 261, 1907.
- UPDEGRAFF (H.) and LEWIS (H.B.). — A quantitative study of some organic constituents of the saliva. *Journ. of Biol. Chem.* 1924, t. LXXI, p.633-648.
- VLADESCO (R.) et POPESCO (M.). — 1° Urée et sels ammoniacaux de la salive après injection de pilocarpine ; réserve alcaline, *C. R. Soc. Biol. tome CL*, 1929, p. 306. — 2° *Idem*, 1932, p. 1001.
- VULPIAN. — *Voy. in* PAULIER (M. A.) Cours de M. le professeur Vulpian. Leçon sur la salive. Paris, 1874.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — Recherches sur le pouvoir excréto- sécréteur variable des glandes salivaires ..	7
CHAPITRE II. — La recherche du glucose chez les diabé- tiques par l'examen de la salive	20
CHAPITRE III. — De l'élimination de l'acide urique dans la salive et de son intérêt pratique	33
CHAPITRE IV. — La recherche de l'urée révélatrice des affections rénales par l'examen de la salive	44
CHAPITRE V. — Elimination de la folliculine et autres hormones sexuelles dans la salive au cours de la grossesse	55
RÉSUMÉ ET CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	69

IMPRIMERIE LES PRESSES MODERNES
45, rue de Maubeuge, Paris
(Ateliers de Reims — Marne)

